Российское общество медицинских генетиков
Российское респираторное общество
Союз педиатров России

ПРОЕКТ

Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

(2 –й выпуск)

Координаторы:
Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов

Москва
2019

УДК 616.24 ББК Р419.9М Р 326

Национальный консенсус (2 -е издание) **«Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»2018/** Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова – М.: ООО «Компания БОРГЕС»., 2018, 356 с.

© Кондратьева Е.И. , Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. 2018 ©
Оформление: ООО «Компания БОРГЕС».

Подписано в печать 1 апреля 2019 года. Формат 60x90/8. Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная. Бумага мелованная. Печ. л. 9,0. Тираж 300 экз. Заказ 12752. ООО «Компания БОРГЕС», Москва, проезд Перова Поля 3-й, д. 8, стр. 11 Тел. (985)413-23-38, E-mail: id@medpractika.ru, www.medpractika.ru

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8» 111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1 Тел. (495) 363-48-84 www.capitalpress.ru

Содержание

Обращение координаторов проекта ... 9
Введение ... 10
1. Классификация муковисцидоза ... 14
2. Диагностика муковисцидоза ... 19
3. Генетика муковисцидоза Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе* ... 31
3.1. Типы генетических вариантов ... 31
3.2. Ассоциация генотипа и фенотипа ... 35
3.3. Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования ... 36
3.4. Диагностические критерии МВ ... 36
3.4.1. Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ ... 37
3.4.2. ДНК-диагностика при CFTR-ассоциированных нарушениях ... 37
3.5. Другие гены, связанные с развитием МВ ... 38
3.6. Частота и распределение патогенных генетических вариантов у российских больных МВ ... 39
3.7. Подход к генетическому тестированию ... 42
3.7.1. Панели патогенных вариантов гена CFTR, используемые в Российской Федерации ... 42
3.7.2. Стратегия молекулярной диагностики МВ ... 43
3.8. Пренатальная диагностика МВ. Организация пренатальной диагностики МВ в России ... 44
3.8.1. Правила пренатальной диагностики ... 44
3.9. Преимплантационное генетическое тестирование ... 46
3.10. Обследование доноров гамет и скрининг носительства ... 48
3.11. Требования к проведению молекулярно-генетического исследования. ... 48
3.12. Стратегия определения нарушений гена CFTR и его продукта с помощью физиологических методов диагностики ... 52
4. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе ... 56
4.1. Алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции. ... 57
4.2. Микробиологические свойства основных возбудителей хронической респираторной инфекции при муковисцидозе. ... 58
4.3. Профилактика. ... 68
4.4. Микробиология и эпидемиология НТМБ ... 77
4.5. Микробиология и эпидемиология аспергиллеза ... 83
4.6. Основные положения, принятые экспертами при разработке раздела «Микробиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» ... 89
5. Терапия муковисцидоза ... 102
5.1. Ингаляционная терапия ... 102
5.2. Антибактериальная терапия ... 110
5.3. Диета и ферментная терапия. Витамины ... 171
5.4. Противовоспалительная терапия ... 197
5.5. Таргетная терапия ... 203
6. Осложнения муковисцидоза ... 206
6.1. Остеопороз ... 206

6.2. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет ... 220
7. Иммунизация больных муковисцидозом ... 229
8. Трансплантация при муковисцидозе ... 238
8.1. Трансплантация легких ... 238
8.2. Трансплантация печени ... 243
9. Организация медицинской помощи больным муковисцидозом. Центр муковисцидоза ... 248
9.1. Организация оказания помощи больным муковисцидозом ... 248
9.2. Проект организации специализированного центра муковисцидоза [1–8] ... 249
9.3. Пути решения проблем, связанных с отсутствием Центра МВ ... 250
9.4. Организация динамического наблюдения за больными муковисцидозом ... 251
9.5. Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом [11] ... 252
9.6. Профилактика перекрестной инфекции [7, 8, 15] ... 253
9.7. Организация генетического консультирования [6] ... 253
10. Лучевая диагностика муковисцидоза ... 257
11. Оценка функции внешнего дыхания при муковисцидозе ... 274
12. Патология верхних дыхательных путей при муковисцидозе ... 289
13. Состояние репродуктивной системы у мужчин с муковисцидозом ... 301
14. Репродуктивная здоровье и беременность при муковисцидозе ... 307
15. Аспергиллез при муковисцидозе ... 313
Приложения ... 325

НЕ ДЛЯ ПРОДАЖИ

Эксперты Консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

ФИО	Должность	Место работы	Адрес
Амелина Елена Львовна	Заведующая лабораторией муковисцидоза, к.м.н.	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Ашерова Ирина Карловна	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ГБКУЗ ЯО «ЦГБ» отделение пульмонологии	150040, Ярославская область, город Ярославль, проспект Октября, дом 52
Аветисян Лусине Ремуальдовна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, в.н.с., к.м.н.	ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи " Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Баранова Ирина Александровна Раздел «Остеопороз»	Профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, д.м.н.	Государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Волков Игорь Константинович	Профессор кафедры детских болезней, д.м.н.	ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4
Воронкова Анна Юрьевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Галицкая Марина Геннадьевна Раздел «Иммунизация»	Врач-педиатр, к.м.н. АО «Семейный доктор»	ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России	Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Гембицкая Татьяна Евгеньевна	Заведующая отделением терапевтической пульмонологии, профессор, д.м.н.	НИИ пульмонологии ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»	197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Гинтер Евгений Константинович	Научный руководитель, академик РАН, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Головинский Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	К.м.н., торакальный хирург, ведущий научный сотрудник	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Готье Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	Директор, академик РАН, Главный трансплантолог Минздрава Рос-сии, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Жилкин Илья Владимирович Раздел «Трансплантация»	Врач-педиатр клинико-диагностиче-ского отделения, к.м.н.	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Зинченко Рена Абульфазовна, Раздел «Генетика»	Заместитель директора по научной работе, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Иващенко Татьяна Эдуардовна Раздел «Генетика»	Ведущий научный сотрудник, профессор, д.б.н.	«НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН	199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Ильенкова Наталья Анатольевна	Заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО, профессор, д.м.н.	Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого	660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Капранов Николай Иванович	Главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1

Каримова Ирина Петровна	К.м.н., главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Челябинской области, зав. пульмонологическим отделением	ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»	454076, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А
Каширская Наталия Юрьевна	Главный научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Кондратьева Елена Ивановна	Зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Костылева Мария Николаевна Раздел «Терапия»	Зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ РДКБ, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Красовский Станислав Александрович	Старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, к.м.н.	ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ Москвы ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32 115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Крылова Наталья Анатольевна Раздел «Сахарный диабет»	Научный сотрудник лаборатории муковисцидоза	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Куцев Сергей Иванович	Директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, д.м.н., чл.-корр. РАН	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Мерзлова Нина Борисовна	Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, профессор, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» МЗ РФ	614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Назаренко Людмила Павловна	Заместитель директора по лечебной работе, профессор, д.м.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	Директор НИИ педиатрии, заместитель директора ФГАУ «НЦЗД», академик РАН, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Неретина Алла Федоровна	Профессор кафедры педиатрии, д.м.н.	Воронежская государственная медицинская академии им. Н.Н. Бурденко	394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Никонова Виктория Сергеевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Одинокова Ольга Николаевна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Старший научный сотрудник, к.б.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Орлов Александр Владимирович	Зав. отделением пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ, к.м.н.	ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»	94156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2
Павлов Александр Евгеньевич Раздел «Генетика муковисцидоза»	Директор	ООО «Парсек Лаб»	199053, Санкт-Петербург, Биржевая линия, д. 16

Петрова Ника Валентиновна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Ведущий научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Поляков Александр Владимирович Раздел «Генетика муковисцидоза»	Зав. лабораторией ДНК-диагностики, д.б.н., профессор	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Постников Сергей Сергеевич Раздел «Терапия»	Профессор кафедры клинической фармакологии, академик РАЕН	ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Протасова Татьяна Александровна	Заведующая педиатрическим отделением для детей раннего возраста	ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева	650000, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22
Семыкин Сергей Юрьевич	Заведующий отделением педиатрии, к.м.н.	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России	117513, Москва, Ленинский пр., д. 117
Сергиенко Диана Фикретовна	Доцент кафедры факультетской педиатрии, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Астраханская медицинская академия» Минздрава России	414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
Симонова Ольга Игоревна Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Таточенко Владимир Кириллович Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Главный научный сотрудник отделения пульмонологии, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Боровик Татьяна Эдуардовна Раздел «Диетотерапия»	Заведующая отделением питания здорового и больного ребенка, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Рославцева Елена Александровна Раздел «Диетотерапия»	Старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка, к.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Цирульникова Ольга Мартеновна Раздел «Трансплантация»	Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Чернуха Марина Юрьевна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, д.м.н.	ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи " Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Чучалин Александр Григорьевич	Директор, академик РАН, профессор	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Шабалова Лидия Абрамовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Шагинян Игорь Андроникович Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Зав. лаб молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, г.н.с., д.м.н	ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи " Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Шерман Виктория Давидовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Черных Вячеслав Борисович,	Заведующий лаборатории генетики нарушений репродукции, д.м.н., г.н.с.	ФГБНУ "Медико-генетический научный центр"	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Репина Светлана Афанасьевна	врач-генетик Консультативное отделение	ФГБНУ "Медико-генетический научный центр"	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Дронов Иван Анатольевич	Доцент кафедры детских болезней, врач-клинический фармаколог УДКБ, к.м.н., доцент	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)	119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 19
Черноусова Лариса Николаевна	д.б.н. профессор Руководитель отдела микробиологии	ФГБНУ "ЦНИИТ	107564 Москва, Яузская аллея, д. 2
Ларионова Елена Евгеньевна	ст.н.с. отдела микробиологии, к.б.н., заведующая лабораторией микробиологической диагностики туберкулеза	ФГБНУ "ЦНИИТ	107564 Москва, Яузская аллея, д. 2
Климко Николай Николаевич	д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии	ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России	194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28.
Борзова Юлия Владимировна	к.м.н., заведующая микологической клиникой, ассистент кафедры медицинской микробиологии	ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России	194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28.
Васильева Наталья Всеволодовна	д.б.н., проф. 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	194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28.
Богомолова Татьяна Сергеевна.	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	194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28.
Свистушкин Валерий Михайлович	профессор, д.м.н., директор клиники Болезней уха, горла и носа, главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России, врач высшей категории.	Клиники Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)	119991, Москва, улица Большая Пироговская, д.6, стр.1.
Синьков Эдуард Викторович	.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)	119991, Москва, улица Большая Пироговская, д.6, стр.1
Шумкова Галина Леонидовна	врач-оториноларинголог, научный сотрудник «НИИ пульмонологии» ФМБА России, врач высшей категории	Отделение муковисцидоза Городской клинической больницы г. Москвы № 57 имени Д.Д.Плетнёва. «НИИ пульмонологии» ФМБА России	101000 Москва, 11-я Парковая улица, 32к1, корпусе №4.
Зырянов Сергей Кенсаринович	профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, д.м.н.	ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов	117198, г.Москва, улица Миклухо-Маклая, д. 6
Лукина Ольга Федоровна	профессор, главный научный сотрудник отделения клинической физиологии, д. м.н.	ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России	117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
Лямин Артем Викторович	Доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог микробиологического отдела КДЛ Клиник СамГМУ.	ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ	443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18 microbiology@samsmu.ru
Поликарпова Светлана Вениаминовна	к.м.н. зав. бактериологической лабораторией	ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗ г.Москвы	111539, Москва, ул. Вешняковская 23

Сперанская Александра Анатольевна	д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.	197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Фурман Евгений Григорьевич	профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Минздрава России	614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Шадрина Вера Владиславовна	кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии	ФГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.	614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Шумкова Галина Леонидовна	врач-оториноларинголог, научный сотрудник «НИИ пульмонологии» ФМБА России	Центр муковисцидоза взрослых на базе Городской клинической больницы г. Москвы им. Д.Д.Плетнёва, «НИИ Пульмонологии» ФМБА России	101000, Москва, 11-я Парковая улица, 32к1, корпус №4.
Адян Тагуи Аветиковна	врач-лабораторный генетик, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье д.1
Воронина Ольга Львовна	доцент, заведующая лабораторией анализа геномов, к.б.н.	ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи	123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Ефремова Анна Сергеевна	старший научный сотрудник, к.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье д.1
Черняк Александр Владимирович	заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, к.м.н.	ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России	115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
Шугинин Игорь Олегович	руководитель акушерского физиологического отделения, д.м.н.	Московский областной НИИ акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИИАГ	101000, Москва улица Покровка, 22А
Кондратенко Ольга Владимировна	Доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог Микробиологического отдела КДЛ Клиник СамГМУ, к.м.н.	ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ	443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18

Обращение координаторов проекта

Уважаемые коллеги!

Экспертный совет Консенсуса по актуальным аспектам муковисцидоза работает с 2014 года. Результатом многолетнего труда экспертов стал 1-й выпуск национального консенсуса в 2016 году. Комитет работал практически три года над созданием единого документа и выработкой аргументированных решений по основным вопросам диагностики и терапии заболевания. Консенсус готовили 47 экспертов в различных областях медицины. По мере создания отдельных фрагментов осуществлялась их публикация.

Прошло три года. Стремительное развитие науки и накопленный опыт изменили подходы к диагностике и терапии заболевания. Новый период в понимании заболевания начался с молекулярно-генетических исследований гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) в 1989 году. Если ранее был известен один генетический вариант F508del, то сейчас международная база CFTR 2 включает более двух тысяч генетических вариантов гена CFTR. Сегодня все этапы диагностики муковисцидоза, включая секвенирование гена, возможны и доступны для пациентов в стране и отражены в данном документе.

С появлением в 2012 году таргетных препаратов раскрыты новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом. В настоящее время в мире используется три модулятора CFTR первого поколения. Первым таким препаратом стал «Калидеко», который показан больным с редкими мутациями с двух лет. Затем в 2015 году появился комбинированный препарат «Оркамби», который назначают детям с двух лет при наиболее часто встречающейся мутации F508del в гомозиготном состоянии. Следующим препаратом стал комбинированный модулятор. Симдеко, предназначенный, как для терапии больных с наиболее частым генотипом в мире F508 del\ F508 del, так и в сочетании с другими генетическими вариантами (мутациями) с 12 лет. Информация о таргетной терапии, ее подборе и оценке эффективности вошла во второй выпуск консенсуса.

Этот совместный труд врачей -экспертов различных специальностей включает все этапы жизни больных от неонатального скининга и предимплантационной диагностики до трансплантации легких и печени. В консенсусе впервые обсуждаются репродуктивное здоровье пациентов с муковисцидозом и технологии по его поддержанию. Представлены новые методы диагностики заболевания и его проявлений, расширился круг инфекций дыхательного такта, как в плане описания микробных патогенов, так и терапии.

Ни по одному органному заболеванию такого документа нет. Мы создаем этот практический инструмент для врачей с подробным описанием, объяснением, последовательными рекомендациями с учетом накопленного опыта и обзоров информации.

Симптоматическое и патогенетическое лечение муковисцидоза позволило увеличить продолжительность жизни пациентов почти до сорока лет (медиана выживаемости в РФ). Успех лечения будет зависеть от полного обследования пациента, с последующей попыткой нормализовать функции организма и поддерживать их. Ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом РФ, рожденных в 2017 году, составит 55,49 лет.

В настоящее время работа над 2 выпуском консенсуса завершена и подготовлено издание в виде отдельной брошюры. Его выпуск необходим для подготовки и утверждения новых клинических рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению муковисцидоза в РФ.

Координаторы проекта в лице проф. Е.И. Кондратьевой, проф. Н.Ю. Каширской, проф. Н.И. Капранова выражают искреннюю признательность всем членам экспертного совета (их количество за три года увеличилось до 73 человек) за их высококвалифицированную и трудоемкую работу и надеются, что разработанный Консенсус будет полезен для повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы муковисцидоза, так и широкого круга педиатров, терапевтов, генетиков, пульмонологов, гастроэнтерологов и других врачей, оказывающих практическую помощь больным данного контингента.

С уважением и благодарностью ,
проф. Е.И. Кондратьева, проф. Н.Ю. Каширская, проф. Н.И. Капранов

Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), в результате чего хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи.

МВ – это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев). Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию, ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в итоге к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхиолиты), как правило, заканчиваются формированием «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления.

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием. С увеличением продожительности жизни частота осложнений и сопутствующих заболеваний также увеличивается по мере взросления больного. При прогнозировании 5-летней выживаемости при муковисцидозе учитываются показатели функции внешнего дыхания (ФВД), сохранность панкреатической функции, нутритивный статус, микробный пейзаж, наличие сахарного диабета, частота обострений в течение года. Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикаторами плохого прогноза.

Развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом:

- ДНК-диагностика (вид мутации позволяет прогнозировать клиническое течение такого заболевания, как панкреатическая недостаточность; ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена определяют выбор этиопатогенетического препарата).
- Компьютерная томография дает возможность точно диагностировать объем и вид поражения легких, что определяет выбор терапии.
- Микробиологическая диагностика и мониторинг вида и типа микробного возбудителя, его резистентности к антимикробной терапии позволяют индивидуализировать назначение антибактериального препарата.
- Фармакогенетическое обследование определяет характер метаболизма лекарств, прежде всего антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а для лиц с медленным выведением – возникновение побочных действий, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

Список сокращений

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБТ – антибактериальная терапия

АКП – альтернирующие короткие курсы преднизолона

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМГ – аминогликозиды

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВБИ – внутрибольничная инфекция

ВДОСП, CBAVD – генетические особенности врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

РКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГК – гиалуроновая кислота

ГП1 – нагрузка глюкозой

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДМ – доказательная медицина

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦПНЖК – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖСА – желточно-солевой агар

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИМТ – индекс массы тела

ИРТ – иммунореактивный трипсин

КДЦ – консультативно-диагностический центр

КОС – коагулазоотрицательный стафилококк

КС – кортикостероиды

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МВ – муковисцидоз

МЕ – международные единицы

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет

МИ – мекониевый илеус

МК – максимальная концентрация антибиотика

МПК – минеральная плотность кости
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МСЭ – медико-социальная экспертиза
HвA1c – гликированный гемоглобин
НДП – нижние дыхательные пути
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
ОГК – органы грудной клетки
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ОФВ1, FEV1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПГД – преимплантационная генетическая диагностика
ПД – пренатальная диагностика
ПЖ – поджелудочная железа
ПН – панкреатическая недостаточность
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РС – респираторная синцитиально-вирусная инфекция
СД – сахарный диабет
СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции
ССП – скорая специализированная помощь
СТТГ – стандартный тест толерантности к глюкозе
СЦТ – среднецепочечные триглицериды
ТП – трансплантация печени
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФК – фиброзная колонопатия
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭПН – экзокринная панкреатическая недостаточность
A. xilosoxidans – *Achromobacter xylosoxidans*
Bcc – *Burkholderia cepacia complex*
BCSA – *Burkholderia cepacia complex* selective agar

CFA – коэффициент поглощения жира
CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора
CGMS – Continuous Glucose Monitoring System
Cl – ионы хлора
DXA – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ECTS – Европейское общество кальцифицированной ткани
ESHG – European Society of Human Genetics – Европейское общество генетики человека
ESHRE – Европейский совет по репродукции и эмбриологии человека
FDA – Food and Drug Administration
FE1 – фекальная панкреатическая эластаза-1
HCO^{3-} – ионы бикарбонатов
HGVS – Human Genome Variation Society
IL-1 – интерлейкин-1
IL-6 – интерлейкин-6
IL-8 – интерлейкин-8
IOF – Международный фонд остеопороза
IQR – медиана массы тела
ISCD – Международное общество по клинической денситометрии
M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*
MAC – *Mycobacterium avium complex*
MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorbtion/Ionization Time of Flihgt
MRSA – метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка
NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам
NTM – *Nontuberculous mycobacteria*
P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*
PEP – positive expiratory pressure
RANKL – рецептор активатора ядерного фактора каппа-бета
S. aureus – *Staphylococcus aureus*
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
Z-scores, SD – стандартные отклонения

1. Классификация муковисцидоза

Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза используют в настоящее время следующую классификацию [1, 2, 3, 4, 5]:
Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания*) – E84.8.
Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания**) – E84.0.
Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E84.9.
Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*****:
– изолированная обструктивная азооспермия;
– хронический панкреатит;
– диссеминированные бронхоэктазы.
С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза. Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и международного опыта предложена классификация муковисцидоза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

Основные формулировки:
Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (в МКБ-10 – E84.8. Кистозный фиброз с другими проявлениями). Соответствует классическому муковисцидозу с панкреатической недостаточностью с осложнениями и без них. В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000) соответствует смешанной форме заболевания.
Изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза [2, 3]. Код E84.1 – кистозный фиброз с кишечными проявлениями – не рекомендуется использовать.
Муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (в МКБ-10 – E84.0. Кистозный фиброз с легочными проявлениями). К муковисцидозу без панкреатической недостаточности относятся случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень эластазы-1 кала не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляется наличие мутаций, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» (ассоциация генотипа и фенотипа)). В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000) соответствует преимущественно легочной форме заболевания.
Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (в МКБ-10 – E84.9. Кистозный фиброз неуточненный), в рекомендациях по муковисцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation) используется термин «*CFTR*-зависимый метаболический синдром» (*CFTR*-related metabolic syndrome, CRMS). Применяется у детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания. Выделяют две группы пациентов со следующими характеристиками:

- A – нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене *CFTR*, из которых по крайней мере одна имеет неясные фенотипические последствия, в случаях когда ДНК-диагностика проведена до потовой пробы;
- B – пограничные значения хлоридов пота и одна или ни одной мутации в гене *CFTR*.

Ожидается, что у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы муковисцидоза [5, 6].
Под *CFTR*-связанными нарушениями (*CFTR*-related disorders) принято понимать клинические состояния, ассоциированные с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не соответствующие полностью диагностическим критериям заболевания [2, 4, 7, 8, 9]. Обязательным условием постановки диагноза является наличие хотя бы одной идентифицированной мутации в гене *CFTR* (см. Раздел «ДНК-диагностика при *CFTR*-связанных нарушениях»). Потовая проба отрицательная. Код МКБ-10 рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Примечания:
* Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000), традиционно используемая в РФ.
** Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010).
Для оценки характеристики бронхолегочных изменений используют степень дыхательной недостаточности согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. ДН – патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови менее 80 мм рт.ст. и/или парциальное напряжение углекислого газа – более 45 мм рт.ст.

ДН по патогенезу:
1. Гипоксемическая (легочная недостаточность) – недостаточность газообмена, проявляющаяся гипоксемией.
2. Гиперкапническая (насосная недостаточность) – вентиляционная недостаточность, проявляющаяся гиперкапнией (угнетение дыхательного центра, механический дефект каркаса, утомление/слабость дыхательной мускулатуры).

ДН по скорости развития:
1. Острая – развитие в течение минут/дней; компенсаторные механизмы не успевают включиться (респираторный ацидоз (pH <7,35) при вентиляционной ДН и респираторный алкалоз (pH >7,45) при паренхиматозной ДН); непосредственно жизнеугрожающее состояние.
2. Хроническая – развитие в течение месяцев/лет; функционируют компенсаторные механизмы (полицитемия, повышение сердечного выброса, нормализация респираторного ацидоза за счет задержки почками бикарбонатов); ассоциирована с гипоксемией и/или гиперкапнией, потенциально жизнеугрожающее состояние.

ДН по степени тяжести:

Степень	PaO_2, мм рт.ст.	SaO_2, %
Норма	>80	>95
1-я степень	60–79	90–94
2-я степень	40–59	75–89
3-я степень	<40	<75

*** Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).
**** Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.
Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогредиентного течения.
Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».
С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза, а также положений Приказа Минтруда России от 05.07.2016 № 346н

«О внесении изменений в классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденные Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н» (зарегистрирован в Минюсте России 28.07.2016 г. № 43018), рекомендовано использовать дополнительные показатели для формулировки диагноза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

Исходя из положений Приказа «Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1), рекомендуется при направлении на МСЭ определять оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма человека согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)» (Приложения к Приказу Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н) (Приложение 1).

Примеры формулировки диагноза:

1. Муковисцидоз, смешанная форма – E84.8, генотип F508del/F508del (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Бронхоэктазы (слева – S9, 10; справа – S4, 5). ДН 0 ст. Хроническая стафилококковая инфекция дыхательных путей. Первичный высев *Pseudomonas aeruginosa* – июнь 2016.

Хроническая панкреатическая недостаточность. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе (2010, 2011).

Осложнения: нарушение толерантности к углеводам, белково-энергетическая недостаточность 1 ст.

2. Муковисцидоз, легочная форма – E84.0. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Правосторонняя нижнедолевая пневмония (S7-10). ДН 1-2 ст. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Хронический полипозный пансинусит.

Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (первичный высев *Pseudomonas aeruginosa* – сентябрь 2013). *Achromobacter* spp. – август 2016.

Осложнение: белково-энергетическая недостаточность 2 ст.

Если одна или две мутации не обнаружены, то это следует указать в диагнозе.

Пример: F508del / не обнаружена.

Не обнаружена / не обнаружена.

Таблица. Клиническая классификация муковисцидоза
(предложена на основе Рабочей классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000*), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза)

Форма болезни	Характеристика бронхолегочных изменений			Другие проявления заболевания	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН**		
Классический муковисцидоз 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	1. Вне обострения 2. Обострение Тип обострения: Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип	0 I ст. II ст. III ст.	Синусит Синдром псевдо-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) ЖКБ Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
	Генотип (мутации гена *CFTR*)				Указать согласно базе данных *CFTR*2. org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDBhttp://seqdb.med-gen.ru/)
	Микробиологический статус (указывается дата первичного высева микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)				Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция Инфекция, вызванная *B. cepacia* Другие инфекции Микробные ассоциации
Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E84.9. Заболевания, связанные с геном *CFTR*****: – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы					

Примечания:
* Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000).
** Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010).
Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогредиентного течения.
*** Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия (см. раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).
**** Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

Литература

1. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in J Cyst Fibros. 2002; 1: 5-8).
2. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani CJ, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappe M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627-635.
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhrmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10 (2): 86-102.
4. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern K W. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015; 14 (6): 706-713.
5. Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, Kovesi T, Bjornson C, Chilvers MA, Morgan L, van Wylick R, Kent S, Price A, Solomon M, Tam K, Taylor L, Malitt KA, Ratjen F, Durie PR, Gonska T. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics. 2015; 135 (6): 1377-1385.
6. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park H W, Brand R E, Gelrud, A, Anderson M A, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC. Mechanisms of *CFTR* functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. PLOS Genetics. 2014; 10 (7): e1004376 (1-15).
7. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003; 52 (2): 31-41.
8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Гл. 6. Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. – М.: Практика, 2011: 94-107.

2. Диагностика муковисцидоза

Критерии диагноза

Своевременная диагностика муковисцидоза, обеспечивающая в большинстве случаев раннее начало терапии, в том числе на доклиническом этапе, улучшает прогноз заболевания, повышает эффективность лечения, позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений, значительного отставания в физическом развитии, а в ряде случаев и необратимых изменений в легких. Ранняя диагностика позволяет семье вовремя решить необходимые вопросы, связанные с рождением здорового ребенка (генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ в последующие беременности) [1].
Диагностика МВ включает в себя:

I) диагностику по неонатальному скринингу (до клинических проявлений или при их дебюте) [2];
II) диагностику при наличии клинических проявлений [1]:
   - пациенты из различных групп риска, имеющие характерные клинические проявления (Табл. 2-4), не вошедшие в программу неонатального скрининга на МВ;
   - пациенты с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга с клиническими проявлениями заболевания;
   - пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией, не получившие обследования в виде потовой пробы;
III) диагностику среди родственников больных;
IV) пренатальную диагностику;
V) преимплантационную диагностику.

Диагностические критерии МВ

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала [3].
Учитывая все научные достижения в понимании природы муковисцидоза и МВ-зависимых заболеваний за последние 10 лет [4, 5], в 2013 г. группа экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani подготовила новые стандарты диагностики в редакции Alan R. Smyth и Scott Bell (https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction) (Схема 1).

Схема 1. Диагностические критерии муковисцидоза ECFS, 2013 [6]

Положительная потовая проба и/или две патогенные мутации в гене *CFTR* в транс-положении*, вызывающие МВ (согласно базе *CFTR*-2, http://www.cftr2.org)
и
Неонатальная гипертрипсиногенемия или с рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины)

* Если мутация не представлена в *CFTR*2, то возможно использовать базу данных SeqDBhttp://seqdb.med-gen.ru/ или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции).

I. Неонатальный скрининг

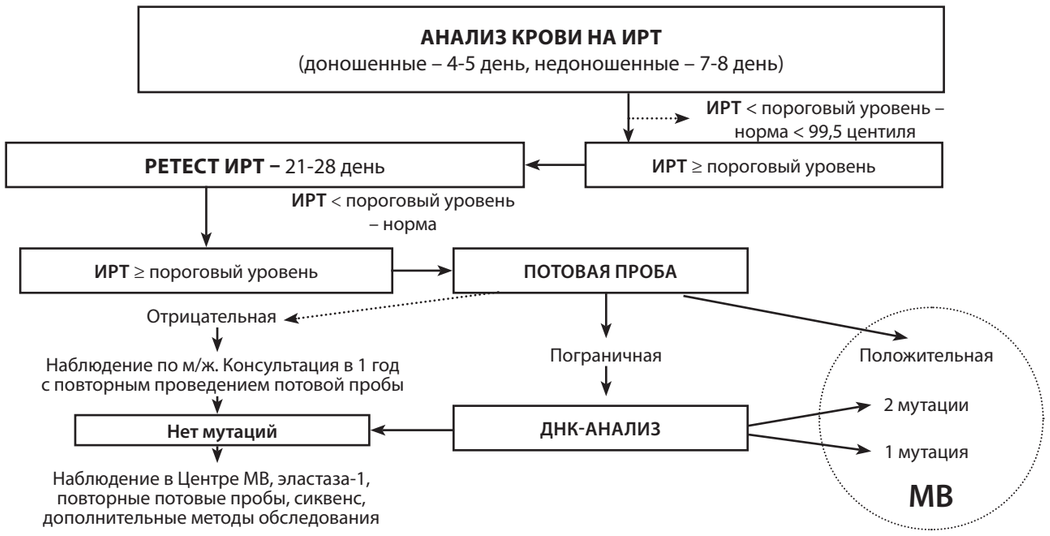
С июня 2006 г. в ряде регионов РФ, а с января 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках Националь-

ного приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на пять наследственных заболеваний, включая муковисцидоз.

В основе большинства существующих схем скрининга лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни, что является высокочувствительным (90-95%), но неспецифичным признаком. В популяции неонатальная гипертрипсиногенемия обнаруживается у 5-10 детей из 1000 здоровых новорожденных. Повышение уровня иммунореактивного трипсиногена при МВ происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь [7].

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ретест ИРТ (чувствительность более 96%, специфичность – не менее 99,8%) [8], потовый тест (Схема 2). На первом этапе в крови новорожденных (4-5-й день – у доношенных, 7-8-й день – у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом МЗиСР от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Все требования к получению, хранению и отправке образцов крови должны строго соблюдаться. В образцах крови ИРТ нестабилен, в связи с чем не рекомендуется их хранение и транспортировка в течение более чем 14 дней. Недопустимо загрязнение сухих пятен крови фекалиями новорожденного, приводящее к ложноположительным результатам [9]. При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21-28-й день жизни. Допускается оценка ИРТ в образцах, взятых не позднее 8 недель жизни, так как может происходить снижение его активности и теряется диагностическая ценность исследования [10, 11]. Как правило, в случае ложноположительных результатов к концу первого месяца первично повышенные показатели ИРТ снижаются, в отличие от показателей детей с муковисцидозом. Однако возможны исключения [12]. Если по какой-то причине первый образец крови для определения ИРТ берется после 21 дня, но до 8 недель, то за пороговый показатель принимается значение ретеста (40 нг/мл). Если образец крови взят после 8-й недели и показатель ИРТ превышает пороговый уровень, ребенок должен быть направлен в Центр муковисцидоза для проведения потовой пробы. В случае нормального показателя ИРТ, взятого после 8 недель, нельзя учитывать этот результат для исключения ребенка из группы риска. В этом случае должно быть указано, что неонатальный скрининг на муковисцидоз не проводился [13]. По желанию родителей такому ребенку необходимо провести потовую пробу.

Схема 2. Алгоритм неонатального скрининга на МВ в Российской Федерации



Потовая проба

Потовая проба является надежным методом диагностики МВ практически у 98% больных [14]. По-прежнему «золотым стандартом» считается определение хлоридов пота по Гибсону-Куку [15]. Во многих центрах в качестве потового теста используется определение проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, а также системы Nanoduct фирмы Vescor (США), разработанной специально для обследования новорожденных. Определение концентрации хлоридов возможно из потовой жидкости, собранной с помощью системы для сбора и анализа пота Macroduct. Многочисленные зарубежные исследования, многолетний российский опыт демонстрируют хорошую корреляцию между определением проводимости и концентрацией хлоридов [16, 17, 18, 19, 20]. На практике оптимальным является сочетанное применение методик. Во всех сомнительных случаях при получении повторных пограничных результатов проводимости пота следует провести количественную пробу по Гибсону-Куку в лаборатории с достаточным опытом подобных исследований [6]. В случае недоступности метода определения хлоридов пота необходимо наряду с повторными определениями проводимости пота провести полное обследование пациента, включающее ДНК-диагностику, фекальную эластазу и др. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов [16, 17].

Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с весом не менее 2 кг [21-23]. У недоношенных детей скорость потоотделения, как правило, ниже, чем у доношенных. Время сбора пота не должно превышать 30 минут, минимально допустимое количество пота – 75 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м^2/мин [9]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента, включающее мытье мылом и последующую обработку спиртом без добавления хлора. Не допускается нанесение лосьонов и масел на кожу перед проведением пробы. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

В качестве нормальных показателей рекомендуется учитывать уровни хлоридов (проба по Гибсону-Куку), не превышающие <30 ммоль/л, и показатели проводимости <50 ммоль/л. Положительными в отношении муковисцидоза являются уровень хлоридов >60 ммоль/л и проводимость пота >80 ммоль/л (Табл. 1) [9, 5, 17, 18, 23].

Таблица 1. Интерпретация результатов потового теста

Метод потового теста	**Норма (ммоль/л)**	**Пограничный результат (ммоль/л)**	**Положительный результат (ммоль/л)**
Классический (по Гибсону-Куку)	<30	30-59	≥60 Но не выше 150
Проводимость	<50	50-79	≥80 Но не выше 170

Пограничные результаты потовой пробы

Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

1. Индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых.
2. Неправильная подготовка к пробе.
3. Носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе.

Таким образом, пациенты с пограничными результатами потовых проб (хлориды 30–59 ммоль/л и/или проводимость 50-79 ммоль/л) представляют реальные трудности для диагностики.

Рекомендации:

- использование нескольких методов определения хлоридов пота; повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследования: копрология (в том числе определение фекальной эластазы), электролиты в биохимическом анализе крови, посев мокроты / мазок с задней стенки глотки, рентгенография грудной клетки, пазух носа, спермограмма;
- наблюдение в Центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе. Пациен-

ты не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- в ряде европейских центров для подтверждения дефекта ионного транспорта применяются метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки [23, 24, 25], отражающие нарушение функции хлорного канала. Оба метода основаны на электрическом характере транспорта ионов и являются высокоинформативными для диагностики МВ. В настоящее время в РФ данные методы не используются.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты потового теста

При проведении потового теста возможно получение ложноположительных (до 15%) и ложноотрицательных (до 12%) результатов. Это может быть связано как с техническими ошибками, так и с физиологическими особенностями пациента [26].

Ложноотрицательные результаты потовый тест может дать у детей, больных МВ, с наличием безбелковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным. Необходимо помнить о возможности получения отрицательного результата потовой пробы у больных МВ, в частности у гомо- или гетерозиготных носителей некоторых мутаций CFTR, при которых частично сохраняется функция хлорного канала (например, 3849+10 kb C>T, E92K) [27-29].

С другой стороны, ложноположительный тест можно получить у больных с целым рядом заболеваний. Однако большинство из этих состояний имеет весьма характерную клиническую картину и частота их в популяции невелика [30].

В Таблице 2 перечислены состояния, в ряде случаев сопровождающиеся повышением содержания хлоридов пота. Следует помнить, что подобные ситуации встречаются крайне редко, а положительная потовая проба является высокоспецифичным тестом для диагностики МВ.

Таблица 2. Другие состояния, при которых потовая проба может быть положительной и пограничной

• Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
• Недостаточность функции надпочечников
• Псевдогипоальдостеронизм
• Адреногенитальный синдром
• Синдром Дауна
• Синдром Кляйнфельтера
• Атопический дерматит
• Эктодермальная дисплазия
• Семейный холестатический синдром
• Фукозидоз
• Гликогеноз, тип II
• Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
• Гипотиреоз
• Гипопаратиреоз
• Резко выраженная гипотрофия (кахексия)
• Нервная анорексия
• Синдром Мориака
• Мукополисахаридоз
• Нефрогенный несахарный диабет
• Хронический панкреатит
• Гипогаммаглобулинемия
• Целиакия

При получении положительного результата потовой пробы ее следует повторить во время следующего визита пациента.

Дети с мекониевым илеусом, внутриутробными признаками гиперэхогенного кишечника, имеющие больных муковисцидозом сибсов, а также относящиеся к группе высокого риска, должны быть обследованы путем проведения потового теста независимо от результатов скрининга [9].

Показания к проведению молекулярно-генетического тестирования в рамках неонатального скрининга:
- Положительный результат неонатального скрининга (неонатальная гипертрипсиногенемия) и положительная потовая проба
- Пограничные результаты потовой пробы
- Невозможность проведения потовой пробы (недостаточный вес, незрелость новорожденного, тяжесть состояния, др.)
- По желанию родителей при неонатальной гипертрипсиногенемии и отрицательном результате потовой пробы

Учитывая современные подходы к патогенетической терапии МВ, всем пациентам с МВ должно быть рекомендовано проведение генетического исследования (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

Возможные результаты неонатального скрининга:
1. Неонатальная гипертрипсиногенемия и положительный результат потовой пробы. Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.
2. Неонатальная гипертрипсиногенемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, две мутации CFTR, клинически значимые, в транс-положении (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»). Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.
3. Неонатальная гипертрипсиногенемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, одна или ноль мутаций CFTR, вызывающих МВ. Диагноз «МВ» исключить нельзя [28]. Обязательны консультация в Центре муковисцидоза, ежеквартальные осмотры пациента, при необходимости – чаще. Повторные потовые пробы как минимум в 6-12 мес., при необходимости – на втором году жизни. Секвенирование гена *CFTR*. Дополнительные методы обследования в полном объеме.
4. Неонатальная гипертрипсиногенемия, отрицательные результаты потовой пробы, две мутации CFTR (одна из которых – с недоказанным или неясным клиническим проявлением). Диагноз «МВ» исключить нельзя [31]. Обязательна консультация в Центре муковисцидоза. Осмотры и повторные потовые пробы в возрасте 6-12 мес, далее ежегодно или чаще, с оценкой основных клинических параметров (вес, рост, наличие респираторных проявлений). Национальный алгоритм неонатального скрининга не предполагает проведения ДНК-диагностики в случае отрицательного результата потовой пробы. Однако в редких случаях такая диагностическая последовательность возможна. Например, в случае невозможности проведения потовой пробы новорожденному с неонатальной гипертрипсиногенемией.
5. Неонатальная гипертрипсиногенемия, отрицательные результаты потовой пробы. Муковисцидоз маловероятен. Диагноз: неонатальная гипертрипсиногенемия. Наблюдение по месту жительства, повторная консультация с проведением повторной потовой пробы в возрасте 1 года или ранее при появлении симптомов заболевания.

Состояния, описанные в пунктах 3 и 4, соотносятся с «неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (CFSPID, CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) в европейских рекомендациях по диагностике и *CFTR*-ассоциированным метаболическим синдромом (CRMS, *CFTR*-related metabolic syndrome) (Cystic Fibrosis Foundation, США) (см. Раздел «Классификация муковисцидоза») [31]. Они отражают сложности, периодически возникающие во всем мире, с интерпретацией результатов неонатального скрининга. Пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией и неуста-

новленным диагнозом представляют собой группу риска по развитию МВ или *CFTR*-ассоциированных состояний, в связи с чем требуют наблюдения специалистами в течение неопределенного времени. Родители должны получить максимально исчерпывающую информацию о состоянии ребенка, симптомах заболевания, в том числе синдрома псевдо-Барттера, методах его профилактики.

Ложноположительные результаты скрининга

Наряду с МВ существует целый ряд патологических состояний, при которых могут иметь место гипертрипсиногенемия, а именно почечная недостаточность, внутриутробная инфекция, атрезия кишечника, несахарный почечный диабет, трисомия 13-й и 18-й пар хромосом. С определенной частотой повышение ИРТ отмечается у новорожденных североафриканского и афро-американского происхождения, а также у носителей мутаций в гене *CFTR* [32-33]. Минимальная положительная прогнозирующая величина (PPV-positive predictive value), т.е. число детей с истинно положительным результатом скрининга по отношению к общему числу положительных результатов, должна составлять 0,3 [6].

Ложноотрицательные результаты скрининга

Минимальная чувствительность программы скрининга (процент истинно положительных результатов скрининга от суммы истинно положительных и ложноотрицательных, т.е. пропущенных при скрининге) должна составлять 95% [6, 9].

Ложноотрицательные результаты теста на ИРТ, проведенного на первой неделе жизни, могут отмечаться:

- у новорожденных с мекониевым илеусом. Причины этого явления до конца непонятны, возможно, это связано с отсутствием энтерального питания или оперативным вмешательством. Причем позже у этих детей может отмечаться существенное повышение показателя;
- при переливании препаратов крови менее чем за 72 ч до взятия образца [13];
- при респираторных и кишечных вирусных инфекциях;
- у некоторых недоношенных или незрелых новорожденных.

Учитывая вероятность наличия неонатальной гипертрипсиногенемии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *CFTR*, считаем необходимым информировать родителей ребенка с положительным скринингом на МВ и отрицательными результатами потовой пробы о возможности обследования на предмет носительства мутаций.

План наблюдения ребенка с муковисцидозом, выявленным по программе скрининга новорожденных

Оптимальные сроки постановки диагноза: не позднее 8 недель [35]. Ранняя диагностика способствует лучшему физическому развитию, снижает потребность в терапии, а также дает возможность замедлить прогрессирование патологических изменений в легких.

Обследование новорожденного проводится амбулаторно с соблюдением мер по предупреждению перекрестного инфицирования. Госпитализация – в случае развития тяжелого обострения, требующего мониторинга состояния и проведения в/в терапии. При госпитализации необходимо соблюдать принцип разделения больных по характеру высеваемой микрофлоры, оптимально – госпитализировать в боксы (Приказ МЗ РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/).

Повторная консультация после постановки диагноза должна быть проведена не позднее 2-х недель, по желанию родителей – раньше. Родители ребенка с МВ должны иметь возможность консультироваться со специалистом по мере возникновения такой необходимости (в рабочие часы). Они должны иметь инструкции, куда обращаться в нерабочие часы в случае непредвиденных обстоятельств [9].

Частота осмотров: до 3-х мес. – каждые 2 недели, 3-6 мес. – ежемесячно, 6-12 мес. – 1 раз в 2 мес, далее – ежеквартально.

С момента постановки диагноза «МВ» ребенок должен наблюдаться командой специалистов: врач-педиатр (специалист по муковисцидозу), кинезитерапевт, нутрициолог, а семья должна иметь возможность получать консультации психолога, врача-генетика, сибсам должна быть проведена потовая проба. При необходимости привлекаются врачи других специальностей.

В случае невозможности проведения в короткие сроки подтверждающей диагностики МВ (потовый тест, ДНК-диагностика), при наличии характерных клинических проявлений заболевания (кишечный синдром со стеатореей, задержка физического развития, респираторные проявления, мекониевый илеус и др.) диагноз «МВ» может быть установлен клинически. Незамедлительно должна быть начата посиндромная терапия (заместительная ферментная, муколитическая, терапия жирорастворимыми витаминами, добавление соли в пищу). Подтверждающая диагностика в этих случаях может быть проведена позднее.

II. Диагностика по клиническим признакам

Диагностика классической формы МВ обычно не представляет сложностей. Классический фенотип больного является результатом наличия двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*), имеющих клинические последствия (http://seqdb.med-gen.ru/), и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [1, 3, 4, 6, 29]. Проблемы диагностики МВ, как правило, связаны с фенотипическим разнообразием его форм, обусловленным генетическим полиморфизмом заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.). Пациенты с так называемым атипичным муковисцидозом имеют как минимум одну копию мутантного гена *CFTR*, функция которого частично сохранена, – «мягкие» мутации. В ряде случаев «мягкие» мутации МВ обусловливают его диагностику во взрослом возрасте. Как правило, в этой группе больных отмечается более мягкое течение болезни в связи с сохранностью функции поджелудочной железы и нетяжелым поражением органов дыхания [37].

В абсолютном большинстве случаев МВ может быть диагностирован в раннем детском возрасте (в 90% случаев – на первом году жизни). К сожалению, нередки случаи диагностики МВ у взрослых с классическим фенотипом.

Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов неонатального скрининга, а также то обстоятельство, что в РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2006–2007 гг., не теряет своей актуальности анализ групп риска, включающих пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными нарушениями, патологией других органов, а также родственников больных МВ (Табл. 3).

Таблица 3. Группы риска для дифференциальной диагностики муковисцидоза [1]

I. Бронхолегочные нарушения	
1.	Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние
2.	Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
3.	Рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом *P. aeruginosa*
4.	Двусторонние бронхоэктазы
II. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта	
1.	Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
2.	Мекониевый илеус и его эквиваленты
3.	Гиперэхогенность кишечника плода
4.	Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
5.	Цирроз печени
6.	Сахарный диабет
7.	Гастроэзофагеальный рефлюкс
8.	Выпадение прямой кишки

III. Патология со стороны других органов
1. Нарушение роста и развития 2. Задержка полового развития 3. Мужское бесплодие 4. Хронический синусит 5. Полипы носа 6. Синдром псевдо-Барттера
IV. Члены семей больных муковисцидозом

Среди клинических проявлений, характерных для МВ, можно выделить высокоспецифичные и менее специфичные (Табл. 4). Состояния, представленные в левой колонке таблицы, в абсолютном большинстве случаев встречаются у больных МВ. Причиной состояний из правой колонки могут быть другие заболевания, например первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит и т.д.

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для МВ

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

В Таблице 5 представлены особенности проявлений МВ в разные возрастные периоды [1]. Знание этих особенностей помогает специалистам, наблюдающим пациента с теми или иными симптомами, включить МВ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики. Особенно это касается детей раннего возраста, когда клиническая картина еще может быть неполной, но на себя будут обращать внимание некоторые проявления, например мекониевый илеус при рождении или синдром потери солей, не имеющий связи с патологией почек.

Таблица 5. Клинические особенности проявлений МВ в различные возрастные периоды

0-2 года
• Плохая прибавка веса • Стеаторея • Рецидивирующие бронхиты/бронхиолиты • Мекониевый илеус • Ректальный пролапс • Гипопротеинемические отеки • Пневмония/эмпиема • Синдром псевдо-Барттера • Затяжная желтуха новорожденных • Повышенная кровоточивость, связанная с дефицитом витамина К
3-16 лет
• Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма • Идиопатические бронхоэктазы • Стеаторея • Синуситы и назальный полипоз • Фокальный билиарный цирроз • Нарушение толерантности к углеводам • Хроническая интестинальная обструкция, инвагинация • Тепловой удар с гипонатриемией
Взрослые
• Азооспермия/двусторонняя атрезия семявыносящих протоков • Бронхоэктазы • Хронический синусит • Острый или хронический панкреатит • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Фокальный билиарный цирроз • Портальная гипертензия • Холелитиаз • Нарушение толерантности к углеводам

III. Диагностика среди родственников больных

При диагностике МВ должны быть обследованы сибсы больного, независимо от результатов неонатального скрининга. Семье необходимо предложить консультацию генетика для получения информации о типе наследования заболевания и возможностях последующего планирования деторождения (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

IV. Пренатальная диагностика

- Молекулярно-генетическая диагностика в семьях высокого риска (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).
- Диагноз может быть заподозрен при УЗ-исследовании плода внутриутробно при наличии характерных УЗ-данных гиперэхогенного кишечника [37]. В 50–78% случаев это состояние будет связано с МВ и проявится мекониевым илеусом. Диагноз в этом случае может быть установлен еще до рождения ребенка. В то же время этот признак не является высокоспецифичным для МВ, он может быть транзиторным явлением, а также связанным с другими патологическими состояниями [38]. ДНК-диагностика родителей дает необходимую информацию о наличии мутаций у каждого из родителей и позволяет предполагать заболевание у ребенка при рождении.

V. Преимплантационная диагностика (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»)

Основные положения раздела:

1. Нормальный показатель ИРТ, взятый после 8 недель жизни новорожденного, не позволяет исключить МВ.
2. Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы.
3. Нормальными показателями потовой пробы следует считать в любом возрасте хлориды ≤29 ммоль/л и проводимость пота, эквивалентную <50 ммоль/л хлорида натрия.
4. Необходима тщательная подготовка кожи перед проведением потовой пробы.
5. Ложноположительные результаты неонатального скрининга могут иметь место у носителей мутаций в гене *CFTR*.
6. Больные МВ – носители «мягких» мутаций в гене *CFTR* – могут иметь пограничные и отрицательные результаты потовой пробы.
7. Отрицательная потовая проба при положительном неонатальном скрининге и характерной клинической картине требует проведения ДНК-диагностики.
8. Оптимальные сроки установления диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, – первые 2 месяца жизни.
9. Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга новорожденных должны проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутрибольничного инфицирования, оптимально – амбулаторно или в условиях дневного стационара.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
2. 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.
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhrmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): 86–102.
4. 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.
5. 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.
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014; 13 (1): 23-42. https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references (дата обращения – 31.12.2016).
7. Dandona P, Hodson M, Bell J, Ramdial L, Beldon I, Batten J C. Serum immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. Thorax. 1981; 36 (1): 60–62.
8. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

9. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cystic Fibrosis. 2009; 8 (3): 153–173.
10. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet. 1979; 311(8114): 472–474.
11. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. Pediatrics. 1990; 85 (6): 1001–1007.
12. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. J Pediatr 1983; 102: 383–387.
13. URL: www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk (дата обращения – 31.12.2016).
14. Mishra A, Greaves R, Massie J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Clin Biochem Rev. 2005; 26 (4): 135–153.
15. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 129: 892–897.
16. Hall E, Lapworth R. Use of sweat conductivity measurements. Annals of Clinical Biochemistry. 2010; 47: 390–392.
17. Sands D, Oltarzewski M, Nowakowska A, Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. Folia Histochem Cystobiol. 2010; 30; 48(3): 358–365.
18. Sezer RG, Aydemir G, Akcan AB, Paketci C, Karaoglu A, Aydinoz S, Bozaykut A. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. J Clin Med Res. 2013; 5 (1): 34–41.
19. Langen AV, Dompeling E, Yntema JB, Arets B, Tiddens H, Loeber G, Dankert-Roelse J. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Eur J Pediatr. 2015; 174 (8): 1025–1034.
20. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr. 2005; 146: 183–188.
21. Eng W, LeGrys VA, Shechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in pre-term and full-term infants less than 6 weeks of age. Pediatr Pulmonol. 2005; 40: 64–67.
22. Legris VA, Yankaskas JR, Quittell LM., Marshall BC, Mogayzel PJ Jr. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr. 2007; 151(1): 85–89.
23. Farell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008; 153(2): 4–14.
24. Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z, Olsen JC, Noah TL, Ping-Chuanhu, Leigh MW, Engelhardt JF, Edwards LJ, Jones KR, Grossman M, Wilson JM, Johnson LG, Boucher RC. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995; 333: 823–831.
25. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tümmler B, Gallati S, Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. Thorax. 2010; 65 (7): 594–599.
26. Servidoni MF, Sousa M, Vinagre AM, Cardoso SR, Ribeiro MA, Meirelles LR, De Carvalho RB, Kunzelmann K, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Amaral MD. Rectal forceps biopsy procedure in cystic fibrosis: technical aspects and patients perspective for clinical trials feasibility. BMC Gastroenterology. 2013; 20; 13 (1): 91.
27. Webster HL. Laboratory diagnosis of cystic fibrosis. Crit Rev Clin Lab Sci. 1983: 18 (4): 313–338.
28. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene

mutations. J Pediatr. 1995; 127 (5): 705–710.
29. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151 (3 Pt1): 899–903.
30. Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic fibrosis. Third edition. https://www.amazon.com/Cystic-Fibrosis-Third-Margaret-Hodson/dp/0340907584#reader_0340907584. (дата обращения – 31.12.2016).
31. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of the CF in the UK. 2014. http://www.rcpch.ac.uk/child-health/standards-care/clinical-guidelines-and-standards/endorsed-and-supported/respiratory-med#ACB (дата обращения – 31.12.2016).
32. Munck A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015; 14: 706–713.
33. Gomez LM, Patuzzo C, Castellani C, Bovo P, Cavallini G, Mastella G, Pignatti PF. *CFTR* and cationic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis and neonatal hypertrypsinemia. Pancreatology. 2001; 1 (5): 538–542.
34. Castellani C, Picci L, Scarpa M. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. AJMG. 2005; 135A (2): 142–144.
35. Sermet-Gadelous I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2010; 9 (5): 323–329.
36. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. Pediatrics. 2007; 119: 19–28.
37. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А., Усачева М.В., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Никонова В.С. Клиническое течение заболевания у взрослых, больных муковисцидозом, – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология. 2012; (6): 5–11.
38. De Oronzo MA. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? J Prenat Med. 2011; 5 (1): 9–13.

3. Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе*

Разработчики: Н.В. Петрова – д.б.н., проф., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., С.А. Красовский – к.м.н., Е.В. Соловьева – к.б.н., Т.А. Адян – к.м.н, Р.А. Зинченко – д.м.н., проф., А.В. Поляков – д.б.н., проф., Т.Э. Иващенко – д.б.н., Е.К. Гинтер – д.м.н., проф., академик РАН, С.И. Куцев – д.б.н., проф., член-корр РАН, О.Н. Одинокова – к.б.н., Л.П. Назаренко – д.м.н., проф., Н.Ю. Каширская – д.м.н., А.Е. Павлов., Пушков А.А. –к.б.н.

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными генетическими вариантами нуклеотидной последовательности* гена *CFTR* (*ABCC7*). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1) (* - ***генетический вариант нуклеотидной последовательности****, ранее называемый мутация, в дальнейшем «генетический вариант»*). Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ. Наибольшую трудность в настоящий момент представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных генетических вариантов, а также определение связи генотип-фенотип и влияния генов-модификаторов на тяжесть заболевания.

3.1. Типы генетических вариантов

Выявленные в гене *CFTR* генетические варианты по типам распределяются следующим образом: миссенс составляют 39,29%; со сдвигом рамки считывания – 15,71%; нарушающие сайт сплайсинга, – 11,23%; нонсенс – 8,32%; делеции/инсерции без сдвига рамки считывания – 2,07%; промоторные – 0,84%; обширные перестройки, охватывающие несколько экзонов, – 2,61%; вариантные последовательности (полиморфизмы) – 13,24%; изменения последовательности, клинические последствия которых не доказаны, – 6,70% всех аллелей [1]. Случаи мутаций de novo и однородительской дисомии хромосомы 7, несущей мутантный ген *CFTR*, единичны [2].

Связь генетических вариантов в гене *CFTR* с клиническими проявлениями МВ

Все генетические варианты в гене *CFTR* можно разделить на четыре группы (далее приведены примеры наиболее частых генетических вариантов, относящихся к разным группам):

• А. Генетические варианты, приводящие к муковисцидозу. В базе CFTR2 приведено 346 генетических вариантов, приводящих к МВ [https://www.cftr2.org/mutations_history], примеры часто встречающихся генетических вариантов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Примеры генетических вариантов гена *CFTR*, приводящие к МВ

Название варианта по cDNA	Название варианта по положению в белке	Традиционное название	rsID
c.54-5940_273+10250 del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	CFTRdele2,3	not found
c.254G>A	p.(Gly85Glu)	G85E	rs75961395
c.[350G>A;1210−12[5]]	p.(Arg117His); No protein name]	R117H;5T*	not found
c.[350G>A;1210−12[7]]	p.(Arg117His); No protein name]	R117H;7T*	not found
c.489+1G>T	No protein name	621+1G->T	rs78756941
c.579+1G>T	No protein name	711+1G->T	rs77188391
c.579+3A>G	No protein name	711+3A->G*	rs397508761
c.617T>G	p.(Leu206Trp)	L206W*	rs121908752
c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	1078delT	rs121908744
c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	R334W	rs121909011
c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	R347P	rs77932196

c.[1210–12[5];1210-34TG[13]]	No protein name	5T;TG13*	not found
c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	A455E	rs74551128
c.1519_1521delATC	p.(Ile507del)	I507del	rs121908745
c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	F508del	rs113993960
c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	1677delTA	rs121908776
c.1585-1G>A	No protein name	1717-1G->A	rs76713772
c.1624G>T	p.(Gly542*)	G542X	rs113993959
c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	S549N	rs121908755
c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	G551D	rs75527207
c.1657C>T	p.(Arg553*)	R553X	rs74597325
c.1679G>C	p.(Arg560Thr)	R560T	rs80055610
c.1766+1G>A	No protein name	1898+1G->A	rs121908748
c.2052_2053insA	p.(Gln685Thrfs*4)	2184insA	rs121908786
c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	2184delA	rs121908746
c.2464G>T	p.(Glu822*)	E822X	rs397508378
c.2657+5G>A	No protein name	2789+5G->A	rs80224560
c.2988+1G>A	No protein name	3120+1G->A	rs75096551
c.3454G>C	p.(Asp1152His)	D1152H*	rs75541969
c.3484C>T	p.(Arg1162*)	R1162X	rs74767530
c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	3659delC	rs121908747
c.3718-2477C>T	No protein name	3849+10kbC->T	rs75039782
c.3846G>A	p.(Trp1282*)	W1282X	rs77010898
c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	N1303K	rs80034486

• Б. Генетические варианты, приводящие к CFTR-ассоциированным заболеваниям, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Примеры генетических вариантов гена *CFTR*, приводящие к CFTR-ассоциированным заболеваниям

Название варианта по cDNA	**Название варианта по положению в белке**	**Традиционное название**	**rsID**
c.220C>T	p.(Arg74Trp)	R74W	rs115545701
c.[350G>A;1210–12[5]]	p.(Arg117His); No protein name	R117H;5T*	not found
c.[350G>A;1210–12[7]]	p.(Arg117His); No protein name	R117H;7T*	not found
c.[1210–12[5];1210-34TG[11]]	No protein name	5T;TG11**	not found
c.[1210–12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	5T;TG12*	not found
c.[1210–12[5];1210-34TG[13]]	No protein name	5T;TG13*	not found
c.1327G>T	p.(Asp443Tyr)	D443Y	rs147422190
c.1727G>C	p.(Gly576Ala)	G576A*	rs1800098
c.2930C>T	p.(Ser977Phe)	S977F	rs141033578
c.2991G>C	p.(Leu997Phe)	L997F	rs1800111
c.3454G>C	p.(Asp1152His)	D1152H*	rs75541969
c.3808G>A	p.(Asp1270Asn)	D1270N	rs11971167
Комплексные аллели			

c.[2002C>T; 1727G>C; 1327G>T]	p.(Arg668Cys; Gly576Ala; Asp443Tyr)	R668C- G576A-D443Y	rs1800100-rs1800098-rs147422190
c.[220C>T; 3808G>A]	p.(Arg74Trp; Asp1270Asn)	R74W- D1270N	rs115545701-rs11971167

Наблюдается частичное перекрывание групп А и Б. Так, некоторые генетические варианты, отмеченные значком (*), встречаются как у пациентов с МВ, имеющих сохранную функцию поджелудочной железы, так и у пациентов с CFTR-ассоциированными моносимптомными болезнями. Например, у пациентов-носителей генетического варианта D1152H и какого-либо генетического варианта, приводящего к типичному МВ, наблюдается варьирование клинического проявления заболевания от двустороннего отсутствия семявыносящих канальцев до МВ с сохранной функцией поджелудочной железы, но с тяжелым поражением легких. На разнообразие клинических проявлений у больных с такими «пограничными» мутациями оказывают влияние различные факторы: прогрессирование заболевания с возрастом, окружающая среда, гены-модификаторы [2].

• В. Генетические варианты, не имеющие клинического значения (табл. 3). В базу данных CFTR2 [CFTR2.org] включен 21 такой вариант.

Таблица 3. Генетические варианты гена *CFTR*, не имеющие клинического значения

Название варианта по cDNA	**Название варианта по положению в белке**	**Традиционное название**	**rsID**
c.91C>T	p.(Arg31Cys)	R31C	rs1800073
c.224G>A	p.(Arg75Gln)	R75Q	rs1800076
c.443T>C	p.(Ile148Thr)	I148T	rs35516286
c.509G>A	p.(Arg170His)	R170H	rs1800079
c.1210–12[7]	No protein name	7T	rs1805177
c.1210–12[9]	No protein name	9T	rs1805177
c.[1210–12[5];1210-34TG[11]]	No protein name	5T;TG11**	not found
c.1408A>G	p.(Met470Val)	M470V	rs213950
c.1523T>G	p.(Phe508Cys)	F508C	rs74571530
c.1684G>A	p.(Val562Ile)	V562I	rs1800097
c.1727G>C	p.(Gly576Ala)	G576A	rs1800098
c.2002C>T	p.(Arg668Cys)	R668C	rs1800100
c.2260G>A	p.(Val754Met)	V754M	rs150157202
c.2421A>G	p.(Ile807Met)	I807M	rs1800103
c.2506G>T	p.(Asp836Tyr)	D836Y	rs201386642
c.2562T>C or c.2562T>G or c.2562T>A	p.(Thr854Thr)	T854T	rs1042077
c.2991G>C	p.(Leu997Phe)	L997F	rs1800111
c.3080T>C	p.(Ile1027Thr)	I1027T	rs1800112
c.3158C>T	p.(Thr1053Ile)	T1053I	rs140883683
c.3485G>T	p.(Arg1162Leu)	R1162L	rs1800120
c.3705T>G	p.(Ser1235Arg)	S1235R	rs34911792
c.958T>G	p.(Leu320Val)	L320V	rs144476686

Примечание: вариант, отмеченный значком (**), встречаются как у пациентов с CFTR-ассоциированными моносимптомными болезнями, так и у здоровых индивидов, не имеющих клинических симптомов (например, в транс-положении у гетерозиготных носителей заведомо патогенных вариантов – родителей больных МВ).

• Г. Генетические варианты с недоказанным или неясным клиническим проявлением (многие миссенс-мутации). В базе CFTR2 приведены 8 таких вариантов.

Таблица 4. Примеры генетических вариантов гена *CFTR* с недоказанным или неясным клиническим проявлением

Название варианта по cDNA	Название варианта по положению в белке	Традиционное название	rsID
c.92G>T	p.(Arg31Leu)	R31L	rs149353983
c.164+28A>G	No protein name	296+28A->G	rs34010645
c.601G>A	p.(Val201Met)	V201M	rs138338446
c.1046C>T	p.(Ala349Val)	A349V	rs121909021
c.2620-26A>G	No protein name	2752-26A->G	rs201716473
c.2657+2_2657+3insA	No protein name	2789+2insA	rs397508414
c.2735C>T	p.(Ser912Leu)	S912L	rs121909034
c.3041A>G	p.(Tyr1014Cys)	Y1014C	rs149279509

В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка CFTR, генетические варианты гена *CFTR* подразделяют на шесть классов [2, 3]:

• **Класс I. Нарушение синтеза белка**. Результатом генетических вариантов этого класса является нарушение транскрипции и трансляции. К нему относятся генетические варианты с наиболее серьезными фенотипическими проявлениями в связи с тем, что они приводят либо к нарушению синтеза стабильного протеина, либо к продукции аномального укороченного протеина вследствие образования кодона терминации. К этому классу относят нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания вследствие делеций или инсерций и мутации, приводящие к альтернативному сплайсингу мРНК.

• **Класс II. Нарушение созревания белка**. Генетические варианты класса II приводят к неправильному фолдингу молекулы белка и нарушению ее транспорта к апикальной мембране клетки. В результате происходит деградация молекул CFTR в эндоплазматическом ретикулуме и молекула белка не достигает апикальной мембраны. Самым распространенным генетическим вариантом этого типа является F508del. Различные миссенс-мутации также приводят к нарушению фолдинга молекулы белка.

• **Класс III. Нарушение регуляции хлорного канала**. Генетические варианты этого класса приводят к синтезу белка CFTR, который транспортируется к клеточной мембране, но не отвечает на стимуляцию цАМФ. Генетические варианты класса III локализованы в нуклеотидсвязанных доменах и регуляторном домене белка CFTR.

• **Класс IV. Нарушение проводимости хлорного канала**. К этому классу в большей степени относятся миссенс-мутации, располагающиеся в мембраносвязанных доменах. Генетические варианты класса IV приводят к изменению проводимости хлорного канала вследствие сокращения времени открытия ионного канала и, соответственно, снижения ионного потока.

• **Класс V. Снижение количества функционального белка**. К классу V относятся генетические варианты, при которых продуцируется пониженное количество нормального транскрипта, или снижается уровень функционального белка, или понижен уровень транспорта молекул белка CFTR. Генетические варианты этого класса нарушают механизм сплайсинга, и транскрипты образуются в результате как аберрантного, так и нормального сплайсинга.

• **Класс VI. Снижение времени нахождения белка на поверхности клетки**. Класс VI включает генетические варианты, приводящие к синтезу протеина с измененной стабильностью в результате потери 70-98 С-концевых аминокислотных остатков [4, 5, 6, 7].

Генетические варианты I-III классов гораздо сильнее влияют на функцию белка CFTR, чем генетические варианты IV или V классов, и ассоциированы с классическим МВ. Но следует отметить, что один и тот же генетический вариант может вызывать более одного механизма нарушения функции CFTR-канала.

В настоящее время ряд исследователей выделяют VII класс генетических вариантов гена *CFTR*. К классу VII относят генетические варианты, в результате которых нарушено образование иРНК

(информационной РНК). Это могут быть обширные перестройки гена *CFTR* (делеции, инсерции), охватывающие несколько экзонов и нарушающие нормальную структуру гена и нормальный сплайсинг (примером является распространенная в России делеция CFTRdele2,3), либо генетические варианты, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона (например, 1717-1G>A) [8, 9]. Однако большинство специалистов считают нецелесообразным выделение этих генетических вариантов из состава I класса.

3.2. Ассоциация генотипа и фенотипа

(далее названия генетических вариантов гена CFTR приведены согласно традиционной номенклатуре).

Значительное варьирование фенотипических проявлений МВ у больных может быть обусловлено действием большого числа факторов, включая разнообразие генотипов гена *CFTR*, влияние генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительного и отрицательного эффектов от лечения [5, 10]. Достоверно известно, что сохранение функции поджелудочной железы является хорошим маркером остаточной активности хлорного канала CFTR [5, 10].

Генетические варианты I, II и III классов, при которых белок CFTR практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция полностью нарушена, относятся к «тяжелым» и приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных. Генетические варианты IV и V классов, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала, относятся к «мягким» [4, 11, 12].

Сочетание в генотипе двух «тяжелых» в отношении нарушения функции поджелудочной железы генетических вариантов (например, F508del) в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреатической недостаточности, тогда как наличие одного «тяжелого» и одного «мягкого» или двух «мягких» генетических вариантов чаще встречается у больных с сохранной остаточной функцией поджелудочной железы. «Мягкие» генетические варианты доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [4, 5, 10, 11]. К генетическим вариантам, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной, относят: 3849+10kbC>T, E92K, L138ins, R334W, 2789+5G>A, 3272-16T>A, 3849G>A, R347P, S1159P, S945L, S1159F, L1335P, R117H, 4428insGA, D1152H, 4382delA, Q98R, A141D, A120T, R1066H, 3272-26A>G, W19G, L864R, F1078I, Q1476X, P205S, P988R, K1468R, 1898+3A>G, 3272-11A>G, Y1032C, A455E, G178R, R352Q, R117C, 711+3A>G, D110H, D565G, G576A, L206W, V232D, D1270N, E831X. Пациенты-носители «мягких» генетических вариантов с высокой вероятностью имеют лучший нутритивный статус, но и более высокий риск развития панкреатита, чем больные с двумя «тяжелыми» генетическими вариантами [2]. В ряде исследований было отмечено, что показатель смертности у больных, имеющих в генотипе два «тяжелых» генетических варианта, значимо выше, чем у больных, имеющих хотя бы один «мягкий» генетический вариант. Частично это связывают с большей степенью снижения функции легких и нутритивного статуса, более тяжелой степенью панкреатической недостаточности и более ранней колонизацией *P. aeruginosa* у больных, имеющих два «тяжелых» генетических варианта. Предполагают, что генотип по гену *CFTR* может служить независимым фактором прогноза продолжительности жизни больного МВ [12, 13]. Однако, принимая во внимание широкую вариабельность тяжести поражения легких у больных МВ в течение жизни, следует учитывать, что со временем у больных с генетическими вариантами IV, V, VI классов функция легких может значительно снижаться. У взрослых пациентов с генетическими вариантами этих классов можно наблюдать тяжелое поражение легких, тогда как у некоторых больных с двумя генетическими вариантами I, II или III классов функция легких может оставаться относительно сохранной в течение длительного времени [2].

Следует иметь в виду, что разделение генетических вариантов на «тяжелые» и «мягкие» является условным и используется в проведении научных исследований, в частности эпидемиологических. Использование же его для оценки клинического прогноза конкретного пациента является

некорректным в силу ряда причин:
1. В гене *CFTR* обнаружено значительное количество генетических вариантов, частота которых очень низка, что не позволяет проследить их ассоциацию с фенотипом.
2. Только часть известных патогенных генетических вариантов строго ассоциирована с конкретными клиническими проявлениями.
3. Многие генетические варианты могут характеризоваться вариабельностью клинических проявлений.
4. Пациенты, гомозиготные по генетическому варианту, обычно строго ассоциированному с определенной формой МВ (такой, например, как F508del), могут иметь менее выраженную степень проявления основных симптомов вследствие ранней диагностики и современной терапии по сравнению с пациентами, диагноз у которых был установлен до введения неонатального скрининга.
На основании имеющихся данных можно сделать следующие выводы:
• фенотип заболевания зависит как от генотипа по гену *CFTR*, так и от сопутствующих факторов (других генов, факторов окружающей среды);
• генотип по гену *CFTR* не позволяет однозначно предсказать тяжесть течения и прогноз заболевания у конкретного индивида;
• диагноз «МВ» не всегда может быть поставлен или отвергнут только на основании результата молекулярно-генетического тестирования;
• при постановке диагноза должны браться в расчет клинические проявления заболевания и дополняться оценкой функции белка CFTR (потовый тест, разность назальных потенциалов или биоптатов прямой кишки) и результатами генетического анализа [2, 7, 14].

3.3. Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования

Аннотация генетических вариантов и интерпретация результатов ДНК-тестирования должны выполняться специалистом в области генетики МВ. Для определения клинической значимости обнаруженных генетических вариантов следует использовать базу данных CFTR2.org [15] и Консенсуса по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB: http://seqdb.med-gen.ru/), а также рекомендации настоящего Консенсуса и имеющиеся стандарты и руководства [16, 17, 18, 19]. Интерпретация генетических вариантов с неопределенной клинической значимостью и вновь выявленных мутаций с очевидной патогенной значимостью должна проводиться с большой осторожностью и при наличии у специалиста опыта. Обо всех неизвестных ранее клинически значимых находках следует сообщать куратору базы данных SeqDB (http://seqdb.med-gen.ru/) либо самостоятельно регистрировать новую информацию на данном ресурсе, используя «Руководство по использованию базы данных SeqDB», – http://seqdb.med-gen.ru/docs/. База данных SeqDB создана и поддерживается представителями сообщества специалистов в области генетики муковисцидоза.

3.4. Диагностические критерии МВ

В диагностических критериях заболевания генетическому тестированию отводится важная роль, однако диагноз может быть поставлен без данного исследования. Для подтверждения диагноза достаточно двух признаков, по одному из каждого блока:
1.1. Положительная потовая проба
и/или
1.2. Два патогенных варианта в гене *CFTR* в транс-положении, вызывающие муковисцидоз (http://cftr2.org, http://seqdb.med-gen.ru/)*
и
2.1. Неонатальная гипертрипсиногенемия
или

2.2. С рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины) [20, 21, 22, 23].
* Если генетический вариант не представлен в CFTR2 (http://cftr2.org), то можно использовать базу http://seqdb.med-gen.ru/ или оценивать функциональную значимость в соответствии со стандартами и рекомендациями по интерпретации генетических вариантов [24, 25].

3.4.1. Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ

Относительно недавно Европейское общество по муковисцидозу предложило выделять группу детей после неонатального скрининга с новым диагнозом: «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (CFSPID) – и выработало новые рекомендации для наблюдения за данной группой детей. В рекомендациях по муковисцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation) для этой группы детей используется термин CFTR-зависимый метаболический синдром (CFTR-related metabolic syndrome, CRMS). Рекомендовано после неонатального скрининга детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания разделять на две группы: А – имеющие нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене *CFTR*, из которых, по крайней мере одна имеет «неясные» фенотипические последствия; В – имеющие пограничные значения хлоридов пота и одну или ни одной мутации в гене *CFTR*. Наблюдение за детьми с данным диагнозом осуществляется в центрах МВ. В возрасте 2 лет им рекомендовано проведение потовой пробы, так как у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы МВ [26, 27].

3.4.2. ДНК-диагностика при CFTR-ассоциированных нарушениях

Под CFTR-ассоциированными нарушениями (CFTR-related disorders) принято понимать клинические состояния, ассоциированные с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не соответствующие полностью диагностическим критериям МВ [22, 23, 28]. К таким состояниям относятся двустороннее врожденное отсутствие семявыносящих протоков, рецидивирующий острый или хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы [23, 28]. Обязательным условием постановки диагноза является наличие хотя бы одного идентифицированного генетического варианта в гене *CFTR* [22]. Однако клиническая практика показывает, что почти у 70–75% больных с диссеминированными бронхоэктазами диагностируется МВ и нередко больной с бесплодием при дообследовании оказывается больным МВ. Высказано предположение, что в основе патофизиологических изменений при CFTR-ассоциированных нарушениях лежит нарушение бикарбонатной проводимости канала CFTR. Канал CFTR осуществляет проведение не только ионов хлорида (Cl-), но и ионов бикарбоната (HCO3-). Экспериментально показано, что бикарбонатная проводимость канала CFTR повышается посредством WNK1-SPAK-активации [29]. Полное нарушение функции CFTR как хлорного канала при «тяжелых» генетических вариантах приводит к клинической картине МВ. При таких генетических вариантах, как R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R, D1270N, проводящие свойства CFTR для хлоридов сохраняются. Однако наличие этих вариантов в молекуле CFTR нарушает активационный механизм WNK1-SPAK, что приводит к селективному нарушению функции CFTR как бикарбонатного канала. При этом поражаются органы, использующие, как полагают, CFTR для секреции бикарбоната, что повышает риск развития панкреатита, синусита и мужского бесплодия [29].

Генетические особенности врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (ВДОСП; CBAVD)

Около 3% случаев бесплодия у мужчин обусловлено наличием ВДОСП. Заболеваемость ВДОСП

составляет приблизительно 1:1000 мужчин. Установлено, что в большинстве случаев изолированное ВДОСП является аутосомно-рецессивным генетическим расстройством, связанным с мутациями в гене *CFTR* с сохранением остаточной функции белка CFTR. Для ВДОСП характерно носительство в транс-положении одного «тяжелого» и одного «мягкого» варианта или двух «мягких» генетических вариантов, а также «мягкого» варианта и генетического варианта с неопределенной клинической значимостью или двух вариантов с неопределенной клинической значимостью [23].

У мужчин с ВДОСП в европейских популяциях наиболее распространенными являются два компаундных гетерозиготных генотипа: патогенный вариант F508del в транс-положении с вариантом IVS8-5T (28%) или с генетическим вариантом R117H (6%). Частота F508del при ВДОСП варьируется от 12 до 33%. Вариант IVS8-5T обнаружен во многих случаях ВДОСП даже в популяциях, где МВ встречается редко. Частота аллеля IVS8-5T у мужчин с ВДОСП составляет 25-40%, что в 5-8 раз выше, чем в общей популяции. Генотип, гомозиготный по этому аллелю, распространен при ВДОСП. Для ВДОСП характерно сочетание генетического варианта R117H с аллелями IVS8-5T и IVS8-7T в цис-положении (комплексные аллели – R117H-5T и R117H-7T). Комплексный аллель R117H-5T часто встречается у пациентов с МВ, в то время как аллель R117H-7T, как правило, не связан с МВ. Повторы IVS8-TGn (IVS8-TG12 или TG13) в цис-положении с IVS8-5T также встречаются при ВДОСП. У пациентов с ВДОСП были обнаружены комплексные аллели: G576A-R668C, D443Y-G576A-R668C, R74W-V201M-D1270N и S1235R-IVS8-5T [23].

Ген CFTR и рецидивирующий (или хронический) панкреатит

Панкреатит может быть обусловлен генетическими вариантами ряда генов и встречаться как у людей без МВ, так и на его фоне. Генетические варианты (приводящие к МВ или имеющие варьирующее клиническое значение) гена *CFTR* встречаются у 32-48% больных хроническим панкреатитом с аутосомно-рецессивным типом наследования и у 10-15% больных МВ с сохранной функцией поджелудочной железы. Больные МВ с «мягкими» генетическими вариантами гена *CFTR* чаще имеют панкреатит. Помимо патогенных генетических вариантов в гене *CFTR* при панкреатите встречаются патогенные варианты в генах *SPINK1* (ингибитор сериновой протеазы, тип Казал 1; serine protease inhibitor, Kazal type 1), *PRSS1* (катионный трипсиноген), *A1AT* (α1-антитрипсин).

Предполагают возможность дигенного наследования панкреатита: часто у пациентов с панкреатитом обнаруживают гетерозиготное носительство патогенных генетических вариантов в генах *CFTR* и *PRSS1* или *SPINK1* [30].

3.5. Другие гены, связанные с развитием МВ

У некоторых пациентов с МВ не удается выявить варианты в гене *CFTR* в обоих аллелях. Это наблюдается в 1-1,5% случаев при полной клинической картине заболевания. Частично это может быть объяснено тем фактом, что в большинстве случаев проводится исследование лишь кодирующей части гена *CFTR*, и иногда также смежных экзон-интронных участков. Патогенные генетические варианты, расположенные в регуляторных участках интронов и промоторных областях гена, в большинстве случаев не исследуются и не анализируются. Распространенность крупных структурных изменений гена (делеций и дупликаций) до настоящего времени также не изучена [2].

Необходимо упомянуть, что МВ характеризуется не только нарушением секреции хлоридов, но и повышенной абсорбцией натрия в дыхательных путях. Транспорт ионов натрия осуществляется через чувствительный к амилориду натриевый канал, состоящий из трех субъединиц. Известно, что повышенная экспрессия гена *Scnn1b*, кодирующего одну из субъединиц, приводит к развитию муковисцидозоподобного состояния в легких у мышей [31]. Это позволяет предположить, что нарушения гена *SCNN1B* могут вызывать заболевание и у людей. По крайней мере у двух пациентов с нетипичным МВ, у которых не идентифицированы мутации в кодирующей области гена *CFTR*, выявлены функционально значимые генетические варианты в гене *SCNN1B* [32]. Генетические факторы, лежащие в основе других случаев МВ без патогенных вариантов в гене, остаются невыясненными [2].

Гены-модификаторы

Различия в характере течения заболевания у больных с одинаковым генотипом по гену *CFTR* наблюдаются как среди неродственных индивидов, так и между сибсами, испытывающими равное влияние таких средовых факторов, как условия проживания, социально-экономический статус, методы лечения. В мультицентровых исследованиях Европы и США выявлены достоверно более высокая конкордантность клинических проявлений (тяжесть бронхолегочного процесса, поражение печени, наличие в анамнезе мекониевого илеуса и синдрома дистальной интестинальной обструкции, нутритивный статус) у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными и просто сибсами, а также значительный диапазон вариабельности характера течения МВ внутри пар сибсов [7, 33]. Приведенные данные свидетельствуют о возможном влиянии на спектр и тяжесть клинических проявлений МВ других, в том числе генетических, факторов, отличных от гена *CFTR*. Модифицирующее действие могут оказывать как гены, продукты которых регулируют экспрессию, функцию и утилизацию белка CFTR, так и гены, продукты которых участвуют в процессах, задействованных в патогенезе клинических проявлений МВ. В результате полногеномного анализа ассоциаций выявлены два кластера генов, расположенных в регионах хромосом 11p13 (гены *APIP*, *EHF*, *ELF5*, *PDHX*) и 20q13.2 (гены *CBLN4*, *MC3R*, *CASS4*, *CSTF1*, *AURKA*), модулирующих тяжесть поражения легких при МВ; показано, что гены *SLC26A9*, *SLC6A14*, *SLC9A3*, *SLC4A4*, *MSRA*, *ADIPOR2* являются модификаторами мекониевого илеуса, а ген A*RRDC3* – регулятором массы тела и энергозатрат у мужчин; для генов *SLC26A9*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* и *IGF2BP*2 показана ассоциация с МВ-зависимым диабетом [33]. В результате поиска генов-кандидатов выявлены ассоциации гена *MNL2* со снижением функции легких при МВ, с ранним поражением *P. aeruginosa* и малой продолжительностью жизни; для генов *TGFB1*, *IFRD1*, *IL-8*, *EDNRA* показана ассоциация с тяжестью поражения легких; гены *CAPN10*, *TCF7L2* ассоциированы с МВ-зависимым диабетом, а гены *SERPINA1*, *SERPINA2* – с поражением печени при МВ (цирроз с портальной гипертензией) [33].

3.6. Частота и распределение патогенных генетических вариантов у российских больных МВ

В постоянно обновляемой базе данных (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr) Консорциума по генетическому анализу МВ (CFGAC) представлено более 2000 генетических вариантов, выявленных в гене *CFTR* [1]. Только часть из них связана с развитием заболевания [15; http://seqdb.med-gen.ru/]. По состоянию на 11 марта 2019 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 [https://cftr2.org] представлено 346 клинически значимых генетических варианта гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR их подразделяют на 6 основных классов (см. выше). Однако, это упрощенная схема, так как один патогенный генетический вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов определен класс. В таких случаях отмечается, что класс генетического варианта «не определен».

Наиболее распространенным патогенным генетическим вариантом гена *CFTR* является c.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), ранее обозначаемый как ΔF508. По имеющимся данным, его частота составляет более 65% в объединенной мировой выборке обследованных больных МВ. В Европе наблюдается снижение частоты генетического варианта c.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del) с северо-востока на юго-запад. Около 20-ти прочих генетических вариантов встречаются в мировой выборке с частотой выше 0,1%. Распространенность отдельных генетических вариантов может существенно варьировать в конкретных регионах и популяциях, что является следствием эффекта дрейфа генов в различных религиозных, этнических или географических изолятах.

В Национальном Российском регистре больных муковисцидозом 2017 года выявлено 196 патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов и 94 из них неоднократно (табл.5). Распределение выявленных генетических вариантов по типам (по данным Регистра за 2017 год)

следующее: делеции/инсерции без сдвига рамки считывания – 2,04%; делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания – 22,96%; нонсенс-мутации – 18,88%; нарушение сплайсинга – 16,84%; обширные перестройки (CVS) – 6,12%, промоторные – 0,51%. Преобладали миссенс-мутации – 32,65%. Из выявленных генетических вариантов, класс которых определен, 75% относятся к I классу, 4,3% – ко II, 4,3% – III, 6,4% – к IV, 8,6% – к V и 1,4% – к VI классу. Доли одиннадцати генетических вариантов превышают 1%: c.1521_1523delCTT (F508del) – 52,8%, c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3) – 6,2%, c.274G>A (E92K) – 3,0%, c.2012delT (2143delT) – 2,1%, c.3718-2477C>T (3849+10kbC->T) – 2,0%, c.3846G>A (W1282X) – 1,9%, c.2052_2053insA (2184insA) – 1,8%, c.1545_1546delTA (1677delTA) – 1,8%, c.3909C>G (N1303K) – 1,5%, c.1624G>T (G542X) – 1,3%, c.413_415dupTAC (L138ins) – 1,2%. В РФ доля гомозигот по c.1521_1523delCTT (F508del) составила 29,6%, гетерозигот – 46,4%, генотипов без c.1521_1523delCTT (F508del) – 24,0%. «Мягкий» генотип выявлен у 22,0% больных. «Тяжелые» генотипы доминируют как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их доля составляет 83,2%, а после 18 лет – 62,2%. «Мягкий» генотип выявлен у 16,4% больных до 12-летнего возраста и у 75,6% пациентов старше 36 лет.

Таблица 5. Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в России (представлены генетические варианты с частотой более 0,1%) [34]

№	Название по cDNA	Название по положению в белке	Традиционное название	Класс	Характер нарушения функции белка	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
1	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	F508del	II	тяжелый	патогенный	52,8
2	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	CFTRdele2,3^	I	тяжелый	патогенный	6,2
3	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	E92K	неизвестно	мягкий	патогенный	3,0
4	c.2012delT	p.(Leu671*)	2143delT	I	тяжелый	патогенный	2,1
5	c.3718-2477C>T	нет	3849+10kbC->T	V	мягкий	патогенный	2,0
6	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	W1282X	I	тяжелый	патогенный	1,9
7	c.2052_2053insA	p.(Gln685Thrfs*4)	2184insA	I	тяжелый	патогенный	1,8
8	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	1677delTA	I	тяжелый	патогенный	1,8
9	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	N1303K	II	тяжелый	патогенный	1,5
10	c.1624G>T	p.(Gly542*)	G542X	I	тяжелый	патогенный	1,3
11	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	L138ins	IV	мягкий	патогенный	1,2
12	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	394delTT	I	тяжелый	патогенный	0,9
13	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	R334W	IV	мягкий	патогенный	0,8
14	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	W1282R	II	тяжелый	не описан	0,6
15	c.1397C>G	p.(Ser466*)	S466X(c.1397C>G)	I	тяжелый	патогенный	0,5
16	c.2657+5G>A	нет	2789+5G>A	V	мягкий	патогенный	0,5
17	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	S1196X	I	тяжелый	патогенный	0,5
18	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	3821delT	I	тяжелый	патогенный	0,5
19	c.1240_1244delCAAAA	p.(Asn415*)	1367del5	I	тяжелый	не описан	0,3
20	c.3140-16T>A	нет	3272-16T>A	V	мягкий	не описан	0,3
21	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	R1066C	II	тяжелый	патогенный	0,3
22	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	3944delGT	I	тяжелый	не описан	0,3

23	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	W1310X	I	тяжелый	не описан	0,2
24	c.2353C>T	p.(Arg785*)	R785X	I	тяжелый	патогенный	0,2
25	c.1657C>T	p.(Arg553*)	R553X	I	тяжелый	патогенный	0,2
26	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	R1162X	I	тяжелый	патогенный	0,2
27	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	L1335P	IV	мягкий	патогенный	0,2
28	c.489+1G>T	нет	621+1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2
29	c.580-1G>T	нет	712-1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2

Примечание: полная характеристика представлена в Приложении 1

Установлено, что 42 (c.55T>G, c.71_72delinsA, c.252T>A, c.353delC, c.451delC, c.458G>T, c.580G>A, c.613C>A, c.743+2T>A, c.831G>A, c.869+2T>G, c.1083G>A, c.1210-34T>G, c.1219delG, c.1262delC, c.1382G>A, c.1513A>C, c.1525G>C, c.1526G>T, c.1580dupA, c.1608delA, c.1680-1G>C, c.1708_1712delTTATT, c.1742T>G, c.2435T>A, c.2619+1G>A, c.275A>C, c.2978A>C, c.3112C>T, c.3140-16T>A, c.3325delA, c.3874-2A>G, c.3893delG, c.3927_3938delGTGGAGTGATCA, c.3983T>A, c.4298A>G, c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del, c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del, c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del,c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del, c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del((2908+1_2989-1)del], c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del) из всех выявленных вариантов не приведены в базах CFTR1 и CFTR2 и требуют описания и подтверждения клинической значимости с помощью тестов, характеризующих работу CFTR канала [35].

Приведенные в Таблице 5 данные дают общее и несколько смещенное представление о разнообразии и частоте патогенных вариантов у российских пациентов с МВ, что связано с рядом особенностей проведения тестирования:

- ДНК-тестирование не является обязательным этапом при диагностике МВ, в том числе и в ходе неонатального скрининга в России, и выполняется по желанию родителей ребенка. Поэтому во многих регионах обследованы не все больные с установленным диагнозом;
- ДНК-тестирование большей части пациентов выполнялось на панелях, включающих ограниченный спектр патогенных вариантов (от 11–16 до 30);
  - в ряде случаев у пациентов с МВ не удается идентифицировать оба мутантных аллеля, что может быть связано с несовершенством алгоритмов ДНК-тестирования, существованием неизвестных ранее генетических вариантов, атипичных случаев МВ или МВ-подобных состояний, связанных с нарушением работы иных генов.
- На основании сведений об эпидемиологической генетике МВ можно сделать следующие предположения:
  - частота и спектр генетических вариантов гена *CFTR*, ассоциированных с развитием МВ, варьируют в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности обследуемых пациентов с МВ;
  - отсутствуют репрезентативные сведения о спектре и частотах патогенных генетических вариантов в гене *CFTR* для всей российской популяции и ряда регионов;
  - для расчета вклада отдельных генетических вариантов и их связи с развитием заболевания необходимо продолжить работу по созданию общероссийского регистра пациентов с МВ с внесением в него информации о результатах молекулярно-генетического тестирования всех диагностированных пациентов вне зависимости от формы проявления, возраста манифестации и региона проживания.

Спектр и относительные частоты патогенных вариантов гена *CFTR* могут существенно варьировать не только в разных обследуемых регионах, но и в разных этнических группах. В регионах с преобладающим русским населением наиболее частыми являются варианты F508del (50-59%), CFTRdele2,3 (5,3-8,5%), 2143delT (1,4-5,2%), 2184insA (1,6-3,0%). Наименьшее значение относительной частоты варианта F508del отмечено в Северо-Кавказском ФО – 25,0%, тогда как доля вариантов 1677delTA (21,48%), W1282X (17,25%) и E92K (3,87%) максимальна [34]. Вариант 1677delTA распространен среди автохтонных народов Кавказского региона (чеченцев (>65%), ингушей). Максимальное значение относительной частоты варианта E92K наблюдается в Приволжском ФО (8,71%) [34]. Распространение варианта W1282X в различных регионах Европы

и мира связывают с расселением евреев-ашкенази. Относительно высокая доля этого генетического варианта наблюдается в регионах с высоким уровнем урбанистического населения. Аналогичную тенденцию можно наблюдать и в России (в Москве – 2,5%, С.-Петербурге – 1,5% [34]. Самая высокая относительная частота варианта W1282X в Северо-Кавказском ФО выявлена у карачаевцев (до 90% мутантных аллелей) [36]. Генетический вариант 394delTT называют «нордическим» («северным»): он распространен с высокой частотой в странах, расположенных по побережью Балтийского моря и вдоль связанных с ним речных путей (в Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии, Эстонии, России и т.д.). В России этот вариант обнаружен также в регионах проживания народов, в этногенезе которых прослеживается угро-финский элемент (Северо-Западный ФО – 1,54%, Приволжский ФО – 1,17%) [34].

В НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ (г. Томск), систематически проводится анализ спектра вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных МВ из Сибирского региона (среди обследованных пациентов преобладают русские). Помимо основного, наиболее частого, генного дефекта F508del, следующие варианты выявляются с частотой >4%: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, R1066C; с частотой >2%: G542X, 3849+10kbC>T, R1162X, 2143delT, L138ins, E217G и функционально значимый вариант 5T (IVS8-5T); с частотой ~1%: 2184delA, 394delTT, W1282X, N1303K, R347P, R553X, 3821delT, R117C, Y569C, 3791delC, 2789+5G>A, L1335P, 4015delA, 4040delA, W1310X, R1158X, 1898+1G>C, 1898+1G>A, 1898+2T>C, S1196X, G228R, Q98R, 3944delGT, I148T, 4382delA и крупные внутригенные делеции/дупликации. Охарактеризованы патогенные варианты у представителей коренных народностей Сибири (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы). Спектр определенных у них вариантов: F508del, c.650A>G (E217G), R1066C, R1162X, c.293A>G (Q98R), c.682G>C (G228R); два последние – новые генетические варианты [37].

3.7. Подход к генетическому тестированию

По рекомендациям Европейского консенсуса по МВ [2], для обеспечения высокой эффективности диагностический метод должен обеспечивать выявление по крайней мере одного клинически значимого варианта гена *CFTR* не менее чем у 90% больных МВ. При ДНК-диагностике необходимо обеспечивать качественное и достоверное обнаружение генетических вариантов в исследуемой популяции/регионе. Использование в ходе тестирования ограниченного набора вариантов может привести к возникновению ряда проблем, связанных с невысокой диагностической чувствительностью такого подхода в генетически гетерогенных популяциях, и необходимости разработки специфических диагностических панелей, включающих расширенный спектр патогенных вариантов. Для обеспечения достоверности результатов проводимых исследований следует разработать алгоритм и стандарты проведения молекулярно-генетического тестирования и использовать лишь те диагностические методы и наборы реагентов, которые прошли необходимые клинические испытания и имеют подтвержденные в рамках тестирования на достоверной выборке образцов из российской популяции диагностические и аналитические характеристики. Также необходимо отметить важность создания и ведения регистра пациентов с МВ с обязательным внесением в него информации об определенном генотипе в целях разработки более оптимальных диагностических панелей для конкретных регионов.

3.7.1. Панели патогенных вариантов гена *CFTR*, используемые в Российской Федерации

1. CFTRdele2,3, G85E, 394delTT, R117H, E92K, A96E, L138ins, 604insA, 621+1G>T, R334W, R347P, 1367del5, S466X (TGA), I507del, F508del, 1677delTA, 1717-1G>A,G542X, G551D, R553X, 2143delT, 2183AA>G, 2184insA, 2789+5G>A, 3272-16T>A, S1159P(F), S1196X, 3667insTCAA, 3821delT, 3849+10kbC>T, W1282X, W1282R, 3944delGT, N1303K, dup6b-10 – лаборатория генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» (www.med-gen.ru) [36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46].

2. F508del, I507del, 1677delTA, CFTRdele2,3, E92K, 3849+10kbC>T, R334W, R347P, G551D, R553X, G542X, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 306delTAGA, 3821delT, L138ins, N1303K, W1282X, 3944delGT, 2176insC, 2183delAA, 2183AA>G и коммерческий набор «Elucigene CFEU2v1» (фирма Gen-Probe, США) на 50 частых европейских патогенных генетических вариантов – НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ (www. medgenetics.ru) [45].
3. CFTRdele2,3, G85E, 394delTT, R117H, E92K, E92X, L138ins, 621+1G>T, R334W, R347P, S466X, I507del, F508del, 1677delTA, 1898+1G>C, G542X, G551D, R553X, L581X, 2143delT, 2183delAA, 2183AA>G, 2184insA, S945L, R1066C, S1159P, R1162L, L1335P, R1162X, S1196X, 3849+10kbC>T, W1282X, W1282R, N1303K – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, СПб. [47].
4. CFTRdele2,3, F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, N1303K, L138ins, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delGT, S1196X, 621+1G>T, E92K, 327226A>G, 4015delA, 4022insT, W1282R, 2785+5G>A, 3272-16T>A, S466X, 1898+1G>A, 3120+1G>A, R347P, S945L – компания «Центр молекулярной генетики» (http://www.dnalab.ru/ diseasesdiagnostics/cysticfibrosis).
5. F508del, CFTRdele2,3, E92K, 3849+10kbC>T, 2184insA, W1282X, 2143delT, N1303K, G542X, 1677delTA, L138ins, R334W, 394delTT, 3821delT, 2789+5G>A, S466X, S1196X, 3272-16T>A, W1282R, 3944delGT, 3849G>A, 712-1G>T, 621+1G>T, R553X, 367del5, 4015delA, G85E, W1310X, S1159P, R347P, CFTRdup 6b-10, S945L, R1066C, 1898+1G>A, R1162X, S1159F, L1335P, R785X, R117H, 4428insGA, D1152H, 604insA, 624delT, I506T, A96E, 3859delC, 1716+1G>A, 3272-26A>G, G551D, 2183AA>G – лаборатория молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей"» Минздрава России, г. Москва. .

Качество и достоверность результатов молекулярно-генетического тестирования в значительной степени зависят от комплекса факторов:

- наличия стандартов и контрольных образцов для проверки качества исследования в лаборатории;
- спектра тестируемых генетических нарушений гена *CFTR*;
- метода, используемого для проведения исследования;
- диагностических характеристик используемой панели вариантов гена *CFTR* для популяции, в которой проводится исследование;
- квалификации специалиста, выполняющего лабораторную часть исследования;
- квалификации специалиста, выполняющего интерпретацию и трансляцию результатов тестирования;
- наличия внешнего контроля качества исследования;
- использования стандартного и однозначного алгоритма ДНК-тестирования в общей схеме диагностики МВ.

3.7.2. Стратегия молекулярной диагностики МВ

Согласно выработанным Консенсусом по МВ рекомендациям [2], стратегия молекулярной диагностики МВ включает несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый. Для многих стран Европы и Америки определены специфичные панели, обычно включающие 25-35 вариантов, позволяющие выявить до 75-90% всех мутантных аллелей гена *CFTR*. Применяемые в России панели представлены в Разделе «Панели патогенных вариантов гена *CFTR*, используемые в Российской Федерации».

На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). В ФГБНУ «МГНЦ» (Москва), НИИ медицинской генетики, НИМЦ (Томск), НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и в ООО «Центр молекулярной генетики» (Москва) на втором этапе используют метод секвенирования по Сэнгеру для выявления патогенных вариантов в гене *CFTR* у пациентов, у которых на первом этапе не были идентифицированы один, либо оба варианта. Компанией «Парсек Лаб» (Санкт-Петербург) (www.parseq.pro) разработан метод диагностики вариантов гена *CFTR* на основе высокопроизводительного секвенирования нового поколения.

В автоматическом режиме выявляются 319 патогенных генетических варианта, ответственных за развитие клинически значимых проявлений МВ, а также широкий спектр вариантов с неподтвержденным/неизвестным клиническим эффектом (включая варианты de novo). Метод позволяет также обнаруживать крупные делеции/дупликации гена. Все выявленные методом NGS патогенные варианты гена *CFTR* подтверждаются методом секвенирования по Сэнгеру [47].

В лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России проводится диагностика методом NGS с использованием технологии таргетного обогащения всех кодирующих, прилегающих интронных, а также 3´- и 5´-нетранслируемых областей гена *CFTR*. Все выявленные на этом этапе патогенные варианты гена *CFTR* также подтверждаются методом секвенирования по Сэнгеру.

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. Это можно сделать, используя следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазную зондовую амплификацию либо QFMP – количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР.

Ранее у российских пациентов с МВ, помимо варианта CFTRdele2,3, были выявлены несколько протяженных делеций: CFTRdele1-10, CFTRdele2-7, CFTRdele5-6a, CFTRdele5-10, CFTRdele12-13del16 (у двух пациентов), CFTRdele6b-10 (у нескольких пациентов), а также протяженные дупликации: CFTRdup6b-10, CFTRdup23,24, CFTRdupprom-10. В Российском Регистре МВ 2017 отмечены еще несколько обширных делеций, каждая обнаруженная у одного пациента, CFTRdel2, CFTRdele4-10, CFTRdele4-7,dele9-10, CFTRdel7, CFTRdele16-17b, CFTRdele17a-19 (нумерация экзонов согласно традиционной номенклатуре). Следует учитывать, что, согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Результаты поиска патогенных вариантов в гене *CFTR* у российских пациентов, проведенного в соответствии с представленной стратегией, согласуются с данными Европейского консенсуса [40]. И все-таки остается небольшое число пациентов, у которых один или даже оба варианта не идентифицированы. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенокопиями МВ. В таких случаях при проведении сегрегационного анализа сцепленных с геном *CFTR* ДНК-маркеров можно определить статус носительства определенных гаплотипов членами обследуемой семьи и подтвердить или опровергнуть обусловленность заболевания нарушениями в гене *CFTR*. Так, выявлены две семьи из Германии, в которых дети с МВ унаследовали от родителей оба гена *CFTR*, так же как и их здоровые сибсы; а также две семьи из США, где больные сибсы различались по обеим родительским копиям гена *CFTR* [2].

3.8. Пренатальная диагностика МВ. Организация пренатальной диагностики МВ в России

3.8.1. Правила пренатальной диагностики

Особого внимания заслуживает пренатальная диагностика (ПД) МВ в семьях высокого риска. Отличительной чертой молекулярной диагностики является ее универсальность. Это означает, что диагностика может проводиться на любой стадии онтогенеза, материалом для ДНК-анализа могут быть любые клетки и ткани плода. Благодаря успехам медицины зародыш человека доступен для исследований, а значит, и для диагностики практически на любой стадии развития. Выбор инвазивного метода определяется сроком беременности, инструментальной и методической оснащенностью центра ПД, а также квалификацией акушера-оператора. Для забора плодного материала обычно используют один из трех основных методов. К таковым относятся трансабдоминальная аспирация ворсин хориона/плаценты, амниоцентез или кордоцентез. Образцы ДНК выделяют из биоптатов

хориона (плаценты), клеток амниотической жидкости или лимфоцитов пуповинной крови плода. При необходимости для молекулярного анализа можно использовать соскоб клеток с цитологических препаратов, ранее использованных для кариотипирования зародыша. Принимая во внимание высокую точность методов молекулярной диагностики, их большую чувствительность, необходимо помнить, что ее эффективность в значительной мере предопределена соблюдением следующих основных правил:

1. Необходимость точного клинического диагноза у пробанда

Отсутствие точного клинического диагноза «МВ» у пробанда делает применение молекулярно-генетических методов при ПД некорректным (учитывая, что при невыявленных патогенных вариантов у пробанда предполагается проводить косвенную пренатальную ДНК-диагностику по сцепленным ДНК-маркерам).

2. Своевременное обследование молекулярными методами больного и семьи высокого риска

Идентификация патогенных вариантов в гене *CFTR* в каждой семье – необходимое условие успешной ПД. Особенно важно, чтобы идентификация патогенных вариантов и молекулярное маркирование мутантных хромосом были проведены еще при жизни больного и ДНК-обследование каждой семьи высокого риска осуществлено до наступления следующей беременности. Своевременное направление семей или образцов крови семей высокого риска до наступления следующей беременности в центры ДНК-диагностики для идентификации патогенных вариантов и выяснения информативности семьи является одним из необходимых условий успешного проведения ПД.

3. Выбор оптимального срока ПД

Исходя из интересов женщины, оптимальным периодом для ПД молекулярными методами считается I триместр (10-12-я неделя). Это, однако, требует детального ДНК-анализа семьи еще до наступления беременности. Нередко ДНК-диагностику проводят и во II триместре, особенно в частично информативных семьях, когда необходимо дополнить ДНК-диагностику соответствующими биохимическими исследованиями. На сегодняшний день можно диагностировать МВ в доимплантационном периоде. Материалом для диагностики являются полярные тельца зиготы или отдельные бластомеры дробящейся яйцеклетки, полученные микрохирургическим путем от доимплантационных зародышей – продуктов экстракорпорального оплодотворения (см.ниже).

4. Получение не загрязненного материнскими тканями материала плода

В ПД молекулярными методами важно предотвратить контаминацию плодного образца материнскими клетками. Учитывая крайне высокую чувствительность метода ПЦР, избежать загрязнения образцов плодных тканей материнскими клетками можно только путем тщательного отбора ворсинок хориона или плаценты под бинокулярной лупой с последующим отмыванием физиологическим раствором. Особенно важно не допустить попадания материнской крови при заборе пуповинной крови плода путем кордоцентеза. Высокий уровень акушера-оператора и использование качественных реакций на выявление примеси материнской крови позволяют избежать этого осложнения [48].

5. Четкость рекомендаций после ПД

Исходом пренатальной ДНК-диагностики может быть подтверждение диагноза «МВ» у плода или его исключение (с максимальной вероятностью 99,9%). В последнем случае плод может быть гетерозиготным носителем или не иметь мутантного аллеля гена *CFTR*. В любом случае в максимально сжатые сроки необходимо информировать женщину (семью) о результатах диагностики и, соответственно, о вероятности рождения больного, гетерозиготного носителя или полностью здорового ребенка. Окончательное решение о сохранении или прерывании беременности всегда остается прерогативой самой пациентки. При прерывании беременности настоятельно рекомендуется верификация диагноза молекулярными или другими доступными методами. Нередко ПД в семьях высокого риска молекулярными методами затруднена, если больной МВ ребенок умер до идентификации патогенных вариантов гена *CFTR*. В таких семьях возможно проведение ПД заболевания биохимическим методом. Характерные изменения в спектре белков амниотической жидкости плодов с МВ выявляются в течение короткого периода (с 16-й по 20-ю неделю беременности) и являются результатом нарушения проходимости кишечника плода

вследствие транзиторного или персистирующего илеуса. Пренатальная диагностика муковисцидоза в России проводится в ФГБНУ «МГНЦ» (Москва), НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и в ООО «Центр молекулярной генетики» (Москва).

3.8.2. Алгоритм и точность молекулярной пренатальной диагоностики. Возможные ошибки.

В ПД молекулярными методами важно учитывать два основных источника ошибок: 1) контаминацию плодного образца материнскими клетками (о которой сказано выше) и 2) возможность кроссинговера при использовании непрямого (косвенного) метода диагностики. Опыт ПД МВ в России доказывает целесообразность применения как молекулярных, так и биохимических методов ПД. Разработан оптимальный алгоритм ПД МВ в семьях высокого риска. Согласно данному алгоритму, в каждой семье проводятся молекулярные исследования для определения информативности, т.е. пригодности семьи для молекулярной диагностики. На 1-м этапе отрабатываются варианты наиболее простой и надежной прямой молекулярной диагностики (идентификация патогенных вариантов). Достоверность молекулярной диагностики МВ прямым методом, т.е. путем идентификации вариантов в самом гене *CFTR*, очень высока и приближается к абсолютной. Несмотря на такую точность, учитывая все многообразие возможных изменений в геноме при созревании гамет (кроссинговер) и на начальных стадиях эмбриогенеза (мутагенный эффект), более оправданной является точность ответа около 99,9%. На 2-м этапе (при наличии больного ребенка и отсутствии идентифицированных патогенных вариантов) тестируются варианты косвенной диагностики (анализ внутригенных ДНК-маркеров: IVS1CA, IVS6aGATT, IVS8CA, IVS17bCA, IVS17bTA и сцепленных с геном *CFTR* ДНК-маркеров: XV-2c, KM19, CS7, J3.11, W30). Следует учитывать, что при использовании внегенных полиморфных сайтов вероятность ошибки диагностики будет прямо пропорциональна их расстоянию (и, соответственно, частоте кроссинговера) от гена *CFTR*. Точность непрямой диагностики достаточно высока, т.к. величина внутригенного кроссинговера, как правило, не превышает 0,1%, а частота кроссинговера между локусом гена *CFTR* и локусами используемых внегенных ДНК-маркеров – менее 1%. Принципиально важно проанализировать в семье высокого риска достаточное количество полиморфных сайтов для точного определения, с каким конкретным аллелем наследуется мутантный ген. Оптимальным является подбор двух-трех информативных для семьи ДНК-маркеров. При использовании внегенных маркеров предпочтительно анализировать маркеры, фланкирующие локус гена. Точность ответа при косвенной диагностике варьируется от 99 до 99,9% в зависимости от использованного ДНК-маркера.

И, наконец, на 3-м этапе (если семья полностью неинформативна для ДНК-диагностики) проводится биохимическая диагностика по активности ферментов – двух пептидаз (гамма-глутамилтранспептидазы и аминопептидазы), а также кишечной формы щелочной фосфатазы в амниотической жидкости. В РФ применяется в Санкт-Петербурге. Все вышесказанное позволяет утверждать, что проблема ПД МВ в России решена, разработана оптимальная стратегия проведения ПД с применением комплексного подхода и всего спектра молекулярных и биохимических методов, позволяющих провести диагностику на любой стадии внутриутробного развития [39, 48]. Однако требуется информационная и разъяснительная работа с семьями больных для определения носителей патогенных вариантов *CFTR* и их своевременного обращения для проведения ПД.

3.9. Преимплантационное генетическое тестирование

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) или преимплантационная генетическая диагностика (в настоящее время произошло изменение терминологии) – направление ранней дородовой диагностики наследственных болезней. ПГТ МВ относится к категории ПГТ для моногенных заболеваний (ПГТ-М) и может выполняться только при условии применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Эмбрионы, полученные in vitro с использованием родительских гамет, тестируют на мутации (патогенные генетические варианты) гена *CFTR*. Для переноса в полость матки отбирают эмбрионы с генотипом, диагностированным как нормальный в

отношении МВ. С применением ПГТ профилактика МВ возможна на самых ранних этапах развития организма человека – до имплантации, соответственно, до наступления беременности. Такой подход преодолевает проблему прерывания беременности, возникающую при пренатальной диагностике в случае выявления МВ у плода. По данным ESHRE PGD Consortium МВ – одно из наиболее частых показаний для ПГТ моногенных болезней в мире [50].

ПГТ МВ проводится для семей высокого генетического риска в отношении МВ. Для планирования ПГТ патогенные варианты гена *CFTR* в семье должны быть идентифицированы и относиться к категории генетических вариантов, приводящих к МВ. ПГТ МВ не является скринингом, а выполняется в отношении конкретных вариантов определенной семьи. Супружеская пара не должна иметь противопоказаний или ограничений для ЭКО. Для проведения ЭКО с ПГТ МВ чаще всего необходим подготовительный этап, в ходе которого анализируется информативность полиморфных ДНК-маркеров для косвенной CFTR на образцах ДНК семьи. Также подготовительный этап включает отработку системы тестирования в условиях отсутствия готовых тест-систем и валидацию на единичных клетках.

Процедура ЭКО в случае ПГТ МВ является стандартной. Для оплодотворения используется, преимущественно, метод ИКСИ (инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита) с целью предотвращения возможной контаминацией ДНК сперматозоидов, не участвовавших в оплодотворении. ПГД МВ включает эмбриологический получения биоматериала эмбриона и молекулярно-генетический этап исследования генотипа эмбриона. Эмбриологический этап ПГТ-М проводится в клинике, выполняющей процедуру ЭКО специалистом эмбриологом, квалифицированным в отношении методов микрохирургической биопсии эмбрионов. В настоящее время применяется, преимущественно, биопсия бластоцисты высоких морфологических характеристики на 5-6 сутки развития с аспирацией фрагмента трофэктодермы. Для тестирования также могут быть использованы полярные тельца или эмбрионы 3-х сутки развития (на стадии 6-8 клеточного эмбриона). С помощью анализа полярных телец, получаемых до (первое полярное тельце) и сразу после оплодотворения (второе полярное тельце), можно судить о генотипе яйцеклетки. В настоящее время в большинстве случаев после биопсии проводится криоконсервация эмбрионов. Перенос размороженных эмбрионов проводится на основании результатов генетического исследования МВ, с учетом морфологии эмбрионов, а также результатов возможного дополнительного тестирования анеуплоидии.

Материалом для генетического тестирования в ПГТ-М служат одна-несколько клеток эмбриона. Генетическое исследование материала преимплантационных эмбрионов должен выполнять специалист в области лабораторной генетики, квалифицированный в отношении работы молекулярно-генетического исследования единичных клеток. Кроме того, генетическая лаборатория и организация молекулярных исследований на материале эмбрионов должна удовлетворять специальным требованиям [51; 52]. Генетическое исследование включает анализ патогенного варианта (вариантов) и ДНК-маркеров, сцепленных с геном *CFTR*. Включение в исследование полиморфных ДНК-маркеров рекомендовано во избежание ошибок диагностики, связанных с минимальным количеством ДНК в образце [49, 52]. Для ПГТ МВ, как и для другой генной болезни рекомендуется использовать, по меньшей мере, по два информативных маркера, фланкирующих генетический вариант и находящихся в пределах 1 Mb от него [52]. В качестве ДНК-маркеров наиболее часто применяются STR-локусы. Разрабатываются подходы по использованию SNP-мркеров и полногеномного гаплотипирования. Применение косвенной диагностики позволяет предотвратить искажение результата вследствие плохой амплификации одного из аллелей, вплоть до «выпадения» аллеля (ADO –allele drop out), контаминации образцами материнской или отцовской ДНК, неродственной ДНК, выявить изменение структуры локуса вследствие рекомбинации, а также возможные явления однородительской дисомии или числовых хромосомных нарушений с вовлечением хромосомы 7. При проведении преимплантационных молекулярно-генетических исследований используется повышенное число отрицательных и положительных контролей. Результатом генетического исследования служит заключение о генотипе каждого обследованного эмбриона. В бланке генетического заключения по результатам ПГТ МВ, помимо иных необходимых

разделов, должны быть отражены результаты по каждому маркеру и мутации для каждого эмбриона, а также заключение о генотипе и четкие рекомендации для переноса эмбриона (рекомендован или не рекомендован) [49, 51]. Гетерозиготные носители патогенных вариантов *CFTR* рекомендуются к переносу, ввиду отрицательного прогноза в отношении МВ.

Диагностика беременности, наступившей после ЭКО с ПГТ МВ, проводится стандартно. Наступление беременности в программе ЭКО-ПГД может быть ограничено в связи отменой переноса эмбрионов по результатам генетического исследования (все эмбрионы с мутантным генотипом), а также в связи с малым числом или отсутствием эмбрионов (плохой рост фолликулов, отсутствие оплодотворения), плохой морфологией и развитием эмбрионов. Необходимо информировать пару о возможных исходах и результативности программ ЭКО на этапе планирования ЭКО-ПГТ. В тоже время, большинство вышеуказанных факторов влияют также и на наступление естественной беременности, однако остаются неизвестными в естественном цикле. Точность преимплантационной диагностики МВ достаточна высока и при использовании оптимальных протоколов сопоставима с пренатальной диагностикой. Тем не менее, пренатальную диагностику МВ при беременности после ЭКО-ПГТ МВ необходимо проводить в связи с тяжестью наследственного заболевания [53]. Если пренатальная диагностика МВ после ПГТ не выполнялась, следует предложить семье постнатальную подтверждающую диагностику. Опыт использования ПГТ МВ, в том числе, в России, доказывает свою эффективность и, несмотря на сложность технологии, может быть предпочтительным выбором для пар, стремящихся избежать повторного рождения ребенка с МВ. В настоящее время в Российской Федерации ПГТ МВ проводится в клиниках НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (г. Томск), компаниях «Генетико» и «ПрогрессЛаб» (г. Москва).

3.10. Обследование доноров гамет и скрининг носительства

В связи с тем, что МВ является одним из самых частых наследственных заболеваний, выявление носительства патогенных генетических вариантов гена *CFTR* рекомендуется для потенциальных доноров ооцитов и сперматозоидов для программ ЭКО, ЭКО-ИКСИ, доноров сперматозоидов для внутриматочных инсеминаций, доноров эмбрионов. Обследование доноров гамет и эмбрионов направлено на снижение риска рождения ребенка с МВ при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Необходимо обеспечить медико-генетическое консультирование донора по результатам генетического тестирования. Гетерозиготные носители не обязательно должны исключаться из числа доноров гамет. В этом случае необходимо соответствующее обследование реципиента, его консультирование относительно информативности применяемых тестов и оценка генетического риска. В частности, такие рекомендации дает Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) [54].

Скрининг носительства патогенных вариантов гена *CFTR* может быть рекомендован в качестве дополнительного обследования всем супружеским парам, планирующим беременность и желающим пройти тестирование с целью профилактики МВ.

Объем и спектр молекулярно-генетического тестирования при скрининге носительства как для доноров гамет и эмбрионов, так и супружеских пар, планирующих беременность должен удовлетворять стандартам проведения молекулярно-генетических исследований при МВ (Приложение 2 раздела 3 «Генетика муковисцидоза»).

3.11. Требования к проведению молекулярно-генетического исследования.

1. Критерии направления пациентов на молекулярно-генетическое тестирование:

- Новорожденные с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом
- Люди с пограничными значениями потовой пробы (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза». (Потовая проба))

- Пациенты с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ
- CFTR-ассоциированные заболевания (панкреатит, ВДОСП/обструктивная азооспермия)
- Родственники больных МВ (для определения статуса носительства по желанию)
- Мать больного МВ (до беременности или во время беременности при наличии больного в семье)
- Плод на 10-12-й неделе при подозрении на МВ (при наличии больного МВ сибса) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании)
- Доноры гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации
- Супружеские пары с высоким генетическим риском МВ, желающие пройти ЭКО-ПГТ МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений)

2. Стандарты проведения молекулярно-генетических исследований при муковисцидозе

Требования к лаборатории, проводящей анализы на патогенные варианты гена *CFTR* [2, 14]:

- Лаборатория должна быть способна к выполнению тестирования ДНК с использованием высушенных проб крови, цельной крови (с ЭДТА) и мазков буккального эпителия
- Анализ проб должен проводиться не реже 1 раза в неделю во избежание значительной задержки обработки
- Медицинское учреждение, где расположена лаборатория, должно иметь лицензию по специальности «клиническая лабораторная диагностика»
- В региональной лаборатории в качестве стартового исследования следует применять панель для анализа ограниченного числа патогенных вариантов в гене CFTR, с помощью которой возможно распознать не менее 1 аномального аллеля у более чем 90% пациентов с МВ в локальной популяции
- Если распознан лишь один генетический вариант, расширенный анализ ДНК (секвенирование гена и другие методы) должен быть доступен в региональной лаборатории или других лицензированных лабораториях, имеющих опыт диагностики МВ
- Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций настоящего Консенсуса

3. Список требований к диагностическим панелям и методам, с помощью которых проводится молекулярно-генетическое тестирование *CFTR*

В качестве стартового исследования следует применять панель для анализа ограниченного числа вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*, с помощью которой возможно распознать не менее одного аномального аллеля у более чем 90% пациентов с МВ в локальной популяции [2, 16]. Десять наиболее частых вариантов у российских больных, по данным МВ-регистра 2014 года, составляют 71,08% от всех мутантных аллелей, что также обеспечивает идентификацию по крайней мере, одного мутантного аллеля не менее чем у 90% пациентов с МВ (91%) в общей российской выборке.

Список литературы

1. http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr
2. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008 May;7(3):179-196.
3. Pettit RS. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator–Modifying Medications. Ann Pharmacother. 2012 Jul-Aug;46 (7-8):1065-1075.
4. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration.2000; 67(2):117-133.
5. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. Clin Biochem Rev. 2005 Nov;26 (4):135-153.
6. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. P&T®.2014 Jul; 39(7):500-511.
7. Griesenbach U, Alton EW. Recent advances in understanding and managing cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator dysfunction. F1000 Prime Rep. 2015 May 27; 7:64. (http://f1000.com/prime/reports/m/7/64).
8. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD Classification of CFTR mutation classes Lancet Respir Med. 2016 Aug;4(8):e37-8.
9. De Boek K, Amaral MD Progress in therapies for cystic fibrosis lancet Respir Med. 2016 Aug; 4(8):662-74.
10. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. J Pediat rGastroenterol Nutr. 2005 Sep; 41(3):273-285.
11. Ahmed N, Corey M, Forstner G et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. Gut. 2003 Aug; 52 (8):1159-1164.
12. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология 2012; 6: 5-11.
13. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease. Pediatr Pulmonol. 2002 Sep;34 (3):232-236.
14. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014 May; 13 Suppl 1:S23-42.
15. http://www.cftr2.org
16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. Genet Med. 2015 May; 17(5):405-424.
17. Wallis Y, Payne S, McAnulty C, et al. Practice Guideline for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. Available at https://www.acgs.uk.com.
18. Clinical Genomics. A Guide to Clinical Next Generation Sequencing. Edited by S. Kulkarni, J. Pfeifer. Elsevier Inc., Academic Press, London, UK.2015, pp. 470. ISBN: 978-0-12-404748-8.
19. Quintáns B, Ordóñez-Ugalde A, Cacheiro P, et al. Carracedo, A., Sobrido, M.J. Medical genomics: The intricate path from genetic variant identification to clinical interpretation. ApplTranslGenom.2014 Jun 16; 3(3):60-67.
20. Kerem E, Conway S, Elborn S,Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis:a European consensus. J Cyst Fibros. 2005 Mar;4(1):7-26.
21. Farrell P M, Rosenstein B J, White T B, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008 Aug; 153(2):S4-S14.
22. DeBoeckK,WilschanskiM,CastellaniC,J,etal.Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006 Jul; 61(7):627-635.
23. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros.2011 Jun; 10 Suppl 2:S86-102.
24. 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.
25. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьменская Е.В., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных, полученных методвами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика. 2017. №7. С.4-17. ISSN 2073-7998.].
26. Munck A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):706-713.
27. Ooi CY, Castellani C, Keenan K et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics. 2015 Jun; 135(6):e1377-85.
28. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001. J Cyst Fibros. 2002 Mar;1(1):5-8.

29. LaRusch J, Jung J, General IJ, et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. PLoS Genet. 2014 Jul 17; 10(7):e1004376.
30. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003 May; 52 Suppl 2:ii31-41.
31. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na (+) absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. Nat Med. 2004 May; 10(5):487-493.
32. Sheridan MB, Fong P, Groman JD, et al. Mutations in the beta subunitof the epithelial Na+ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. Hum Mol Genet. 2005 Nov 15;14(22):3493-3498.
33. Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. Appl Clin Genet.2014 Jul 10; 7: 133-146.
34. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 г. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
35. Е.И.Кондратьева, Ю.Л.Мельяновская, В.Д.Шерман, Хьюго Р. де Йонге, А.С.Ефремова, Т.Б.Бухарова, Д.В.Гольдштейн, А.Э.Зодьбинова Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта (Обзор литературы) Вопросы Практической Педиатрии. – 2018. - №.-4 С. (Scopus, ВАК)
36. Петрова НВ, Тимковская ЕЕ, Васильева ТА, и др. Особенности спектра мутаций в гене *CFTR* у больных муковисцидозом из Карачаево-Черкессии. Медицинская генетика. 2015; 14 (7): 32-36.
37. Одинокова О.Н. Расширенный поиск мутаций гена *CFTR* в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона. Сборник тезисов VII ежегодной Северо-Западной с международным участием научно-практической конференции по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза» (Санкт-Петербург, 27-28 мая 2016). 2016. с.9-13.
38. Bobadilla JL, Macek M Jr, J.P. Fine J P, 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.
39. Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Спб.: Интермедика. 2002. 256 с. ISBN 5-89720-043-2.
40. Петрова Н.В., Васильева Т.А., Тимковская Е.Е. и др. Анализ редких мутантных аллелей гена CFTR у российских больных. Сборник тезисов XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее» (Москва, 24-25 мая 2013). 2013. с.66-67.
41. Корытина Г.Ф., Викторова Т.В., Байкова Г.В., Хуснутдинова Э.К. Анализ спектра мутаций и полиморфных локусов гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в Башкортостане. Генетика. 2002; 38 (9): 1270-1275.
42. Рукавичкин Д.В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцмдоза среди населения Краснодарского края: дисс. канд. … мед. наук: 03.00.15. Краснодар, 2007. 27 с.
43. Verlingue, N.I. Kapranov, B. Mercier et al. Complete screening of the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. Hum Mutat. 1995; 5(3):205-209.
44. Одинокова О.Н. Молекулярная диагностика муковисцидоза в Сибирском регионе: поиск мутаций гена *CFTR*. Сборник статей и тезисов X Юбилейного Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2011. С.60.
45. Степанова А.А., Красовский С.А., Поляков А.В. Информативность поиска 19 частых мутаций в гене CFTR у российских больных муковисцидозом и расчетная частота заболевания в Российской популяции. Генетика. 2015; 52 (2): 231-241.
46. Степанова А.А., Абрукова А.В., Саваскина Е.Н., Поляков А.В. Мутация p.E92K – основная причина муковисцидоза у чувашей. Генетика. 2012; 48 (7): 863-871
47. Simakova T, Bragin A, Zaytseva M, et al. NGS-based assay for frequent newborn inherited diseases: from development to implementation. doi: http://dx.doi.org/10.1101/050419
48. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. Под ред. акад. РАМН, проф.

Э.К. Айламазяна, чл.корр. РАМН, проф. В.С.Баранова. 2-е изд. М. МЕД пресс_информ, 2007. 416 с.: ил.ISBN 5-98322-345.
49. Girardet A, Viart V, Plaza S, et al. The improvement of the best practice guidelines for preim plantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward an international consensus. Eur J Hum Genet. 2016 Apr24(4):469-478.
50. Harper JC, Wilton L, Traeger-Synodinos J et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection Human Reproduction Update. 2012; 18(3): 234–247.
51. Harper JC, SenGupta S, Vesela K et al. Accreditation of the PGD laboratory Human Reproduction. 2010; 25(4): 1051–1065.
52. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD Human Reproduction. 2011; 26(1):33–40.
53. Harton G, Braude P, Lashwood A. et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening Human Reproduction. 2011; 26(1): 14–24.
54. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology // Fertility and Sterility.- 2013.- 99(1).- P.47-62.e1.

3.12. Стратегия определения нарушений гена *CFTR* и его продукта с помощью физиологических методов диагностики

Возможность ранней диагностики МВ появилась благодаря целому ряду современных подходов, одним из которых является определение функциональной активности белка CFTR. В настоящее время существуют несколько видов функциональных тестов: потовая проба, измерение разности кишечных и назальных потенциалов и исследование активности CFTR на кишечных органоидах. [1-4] Потовый тест является «золотым стандартом» диагностики заболевания и включен в алгоритм диагностики МВ по неонатальному скринингу и по клиническим проявлениям [5-6].

Физиологические тесты включают:

1. Потовая проба [5,7]
2. Тест определения разности назальных потенциалов [1]
3. Тест определения разности кишечных потенциалов [2]

Тесты определения разности назальных и кишечных потенциалов были стандартизированы и доказали свою полезность в разрешении или исключении дисфункции CFTR [1,3,4].

В научных лабораториях и центрах используют форсколиновый тест на кишечных органоидах [8].

Методика кишечных потенциалов предназначена для диагностики муковисцидоза и оценки эффективности таргетной терапии, выполняется согласно стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 (СОПы) для европейских стран [9]. В ФГБНУ «МГНЦ» исследование проходит на оборудовании VCC MC 8B421 Physiologic Instrument, San Diego, USA, которое имеет регистрационное удостоверение для научных работ, не является медицинским оборудованием. В Европе данный метод применяется согласно утвержденным Европейским стандартным операционным процедурам (СОПам) на аналогичном оборудовании. Забор биоптата ведется на оборудовании, зарегистрированном в Российской Федерации.

Согласно последним рекомендациям по диагностике муковисцидоза, измерение разности кишечных потенциалов занимают ведущие место в следующих случаях:

в диагностике муковисцидоза при пограничных значениях потовых проб

при наличии редких мутаций с неясной клинической значимостью [9,10]

СОПы для работы по методу кишечных потенциалов могут помогать в дифференциальной диагностике пациентов с МВ с «тяжелыми» и «мягкими» мутациями *CFTR* и здоровыми субъектами, кроме того данный метод (выполняемый по СОПам) может обнаруживать частичные CFTR нарушения у пациентов с «мягкими» мутациями. Сравнение результатов многоцентрового исследования с использованием метода кишечных потенциалов с данными многоцентрового исследования с использованием метода назальных потенциалов, проведенных для обнаружения

низкой активности CFTR показало, что эффективность первого метода выше, чем второго [11].

Форколиновый тест на кишечных органоидах предназначен для персонализированной оценки влияния таргетных препаратов (CFTR-модуляторов) на работу канала CFTR у больных муковисцидозом. Из биопсийного материала толстого кишечника пациента осуществляют выделение крипт, их культивирование, наращивание и получение стабильной культуры кишечных органоидов пациента. Форсколиновый тест (основан на активации канала CFTR форсколином) на кишечных органоидах позволяет изучить активность канала CFTR и влияние таргетных препаратов на его работу. Если канал функциональный, то в ответ на форсколин происходит набухание, увеличение объема органоидов за счет поступления через канал жидкости во внутреннюю полость органоидов. Если канал не функциональный органоиды практически не изменяются в объеме при действии форсколина. Степень набухания кишечных органоидов отражает работу канала CFTR. При проведении форсколинового теста органоиды прижизненно окрашивают флуоресцентным красителем, инкубируют с таргетными препаратами, затем в течении часа обрабатывают форсколином и проводят съемку на микроскопе. Полученные изображения анализируют, определяют изменение объема органоидов в конце теста по сравнению с начальной временной точкой и оценивают эффективность модуляторов CFTR. Существуют публикации, подтверждающие надежность заявленных методов [12,13]. Все оборудование, на котором выполняется исследование имеет регистрационное удостоверение на медицинское изделие.

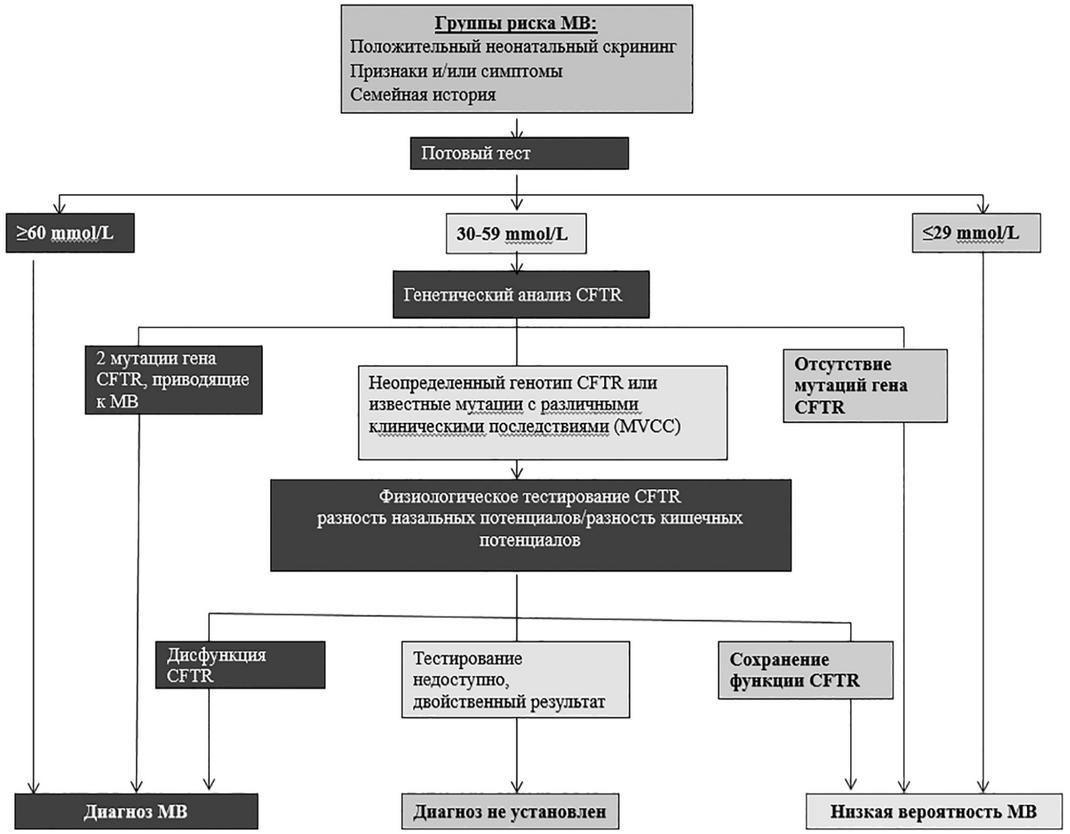
На проведение данных исследований получено одобрение Комитета по Этике ФГБНУ «МГНЦ» от 15 октября 2018 года.

Таким образом, три метода определения функции белка CFTR и CFTR-канала нашли применение в клинической практике, включены в протоколы диагностики МВ и продолжаются и изучаться. Метод кишечных органоидов, основанный на исследованиях *in vitro*, еще больше проясняет клиническую картину заболевания и дает возможность определить показания для терапии таргетными препаратами.

В европейских рекомендациях (рис) физиологические методы заняли важное место в сложных диагностических случаях, в том числе и при неонатальном скрининге [8,14].

Для нашей страны данный алгоритм может быть использован в ФГБНУ «МГНЦ», где внедрены выше указанные методы. Тесты могут использоваться в случаях редких мутаций при неопределенном диагнозе при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (CFSPID), группа B и при диагнозе, поставленном по клиническим проявлениям

Рис. Европейский алгоритм диагностики МВ



Литература

1. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. Methods Mol Biol. 2011;741:69-86. DOI: 10.1007/978-1-61779-117-8_6
2. 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.
3. Derichs N, Pinders-Kessler L, Bronsveld I, Scheinert S, Rückes-Nilges C, de Jonge H, et al. Multicenter European Standardization and reference values for intestinal current measurement in rectal biopsies. Pediatr Pulmonol. 2013;48(S36):300
4. Schüler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanskic M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A, et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. J Cyst Fibros. 2004 Aug;3
5. Шерман ВД, Капранов НИ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. Медицинская генетика. 2013;12(11):24-29.
6. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;129:892-7.
7. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Координаторы: Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, 2016 г
8. Beekman JM. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. Pediatr Pulmonol. 2016; 51(44): 23-S34
9. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A et al. (2010) Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. Thorax 65: 594-599. doi:10.1136/thx.2009.125088
10. Castellani C, Duff A, Bell S et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of cystic fibrosis 17 (2018):153-178
11. Solomon GM, Konstan MW, Wilschanski M, Billings J, Sermet-Gaudelus I et al. An international randomized multicenter comparison of nasal potential difference techniques. Chest. 2010 Oct;138(4):919-28. DOI: 10.1378/chest.10-0179
12. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Sci Transl Med. 2016;8(344):344ra384;
13. Boj SF, Vonk AM, Statia M, et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. J Vis Exp. 2017;120
14. Farrell PM, White TB, Ren CL et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb; 181S: S4-S15.e1.PMID: 281298112.

4. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе

Разработчики: Шагинян И.А. - Зав. лаб молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, г.н.с., д.м.н, М.Ю. Чернуха – в.н.с., д.м.н. , Л.Р. Аветисян – в.н.с., к.м.н. , С.В. Поликарпова – к.м.н., Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н- д.м.н., Кондратенко О.В. .- к.м.н., Е.Е. Ларионова -к.б.н., Л.Н. Черноусова –д.б.н., А.В. Лямин – к.м.н., Т.С. - Богомолова -к.б.н., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз муковисцидоза (МВ). При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *P. aeruginosa, S. aureus* и *H. influenzae*. Показано [1,2], что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка.
В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы – неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) - *Burkholderia cepacia complex (Bcc), Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter spp.,* нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus.* При этом каждый патоген способен вызвать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению лёгочной функции, ухудшению клинического статуса.
С практической точки зрения для диагностики хронической инфекции приемлемыми являются критерии, предложенные Lee et al. (2003), согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция.
Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. По данным российских авторов [3,4] наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa* + *Bcc* (9, 1%). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно P.aeruginosa мукоидный и немукоидный фенотипы. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, часто выделяли других представителей НГОБ – *S. maltophilia, A. baumanii* [5, 6], что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов микроорганизмов к легочной ткани. Полученные данные послужили основанием для заключения, что для больных МВ характерным проявлением инфекционных осложнений является смешанная инфекция и что *Bcc* является госпитальной микрофлорой в отделениях, где проходят лечение больные МВ [3, 7]. В таблице 1 приведена частота выделения различных микроорганизмов у детей и взрослых согласно Регистру больных МВ России 2017 г.

Таблица 1. Частота выделения различных микроорганизмов у детей и взрослых больных МВ РФ (согласно Регистру 2017 г.).

Флора	**Все**	**Дети**	**Взрослые**
S.aureus, %	57,1	58,4	52,4
MRSA, %	4,0	3,3	6,6
P.aeruginosa (хроническое инфицирование), %	32,4	26,4	53,4
P.aeruginosa (интермиттирующий высев), %	14,9	16,7	8,3
B.cepacia complex, %	6,2	4,3	12,9
S.maltophilia, %	3,5	3,5	3,5
НПГОФ (исключая *Achromobacter spp.*), %	14,1	15,1	10,3

Achromobacter spp., %	4,6	3,4	8,8
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,7	0,5	1,4
*Aspergillus spp**	19		

Примечание:* согласно результатам НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, 2014-2017 гг. [8].
Больные МВ могут быть хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, среди которых наиболее часто встречающиеся представители порядка *Enterobacterales (Klebsiella spp.: Klebsiella pneumonia, Klebsiela oxytoca, Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica; Escherichia coli, Serratia spp., Proteus spp. и др.)*, а также представители НГОБ (*Pseudomonas spp.: P. stutzeri, P. oryzihabitans, P. montelii, P. putida, P. koreensis, P. fluorescens, P. fragi, P. luteola; Acinetobacter spp.: A. baumanii, A. lwoffii, A. haemolyticus, A. calcoaceticus, A. junii, A. pittii, A. anitratus. др. Таблица в приложении).* У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой.
Среди российских пациентов с МВ было идентифицировано около 100 видов бактерий [9].

4.1. Алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции.

Идентификация возбудителей хронической респираторной инфекции является важнейшим звеном в прогнозе жизнедеятельности больного МВ, в связи с этим в настоящее время в лабораторной диагностике используются современные микробиологические, молекулярно-генетические и молекулярно-биологические методы.
Микробиологическая диагностика мокроты больных МВ представляет трудности, так как микробная флора дыхательных путей у таких больных представлена часто ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства, например ауксотрофные *P. aeruginosa* и SCV (small colony variants - фенотип мелких колоний) *S. aureus*.
Материалом при исследовании нижних дыхательных путей у больных МВ являются мокрота при кашле, мазок с задней стенки глотки после кашля или фарингеальный аспират, индуцированная гипертоническим раствором мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, материал щеточной биопсии при бронхоскопии.
По данным Equi et al чувствительность и специфичность результатов посевов мазка из зева после кашля по сравнению с результатами посевов спонтанной мокроты составляет 34% и 100% соответственно. Чувствительность показывает процент положительного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с положительным результатом полученным при посеве мокроты. Специфичность показывает процент отрицательного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с отрицательным результатом, полученным при посеве мокроты [10].
Хранение образцов при комнатной температуре (20-25 °С) может привести к увеличению количества некоторых быстро растущих бактерий, и наоборот, хранение в холодильнике (4 °С) может привести к гибели термофильных микроорганизмов. Результаты исследований ученых по данному вопросу являются противоречивыми. Согласно некоторым авторам хранение мокроты при температуре 4°С в течение 48 часов не оказывает влияние на количественное содержание *S. aureus, P. aeruginosa, H. influenzae* или *S. pneumoniae*. По другим данным при температуре 4°С в течение 48 часов жизнеспособность *P. aeruginosa* была снижена в 10 раз, а бактерии *Bcc* погибают при хранении мокроты при температуре 4°С [11].
Перед посевом мокроту предварительно отмывают в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия и гомогенизируют механическим — перемешивание в течение 10 мин стерильными микробиологическими бусами, или химическим — обработкой раствором муколитика методами.
Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ассоциацией возбудителей, является неоднократное в течение 6 месяцев выделение чистой культуры микроорганизмов, так называемый **«золотой стандарт».** Поэтому посев мокроты осуществляют на универсальные среды - 5% кровяной и шоколадный агары с накладыванием на поверхность дисков с гентамицином и оптохином для выявления *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* и селективные среды для выделения *S. aureus, P. aeruginosa, Bcc, Candida spp., Enterobacteriaceae* и НГОБ, разрешенные к применению РФ.

Идентификация основных возбудителей хронической инфекции представлена в соответствующих разделах.
В связи с тем, что для идентификации и эпидемиологических исследований более информативными являются молекулярно-генетические методы типирования, исследования целесообразно проводить поэтапно. Для оперативного анализа и выявления источника используются быстрые и относительно дешевые методы, основанные на ПЦР (например, RAPD-ПЦР, ПЦР-ПДФР и др.). В рамках научных исследований генетическое типирование могут выполнять как лаборатории стационаров, использующие в своей практике метод ПЦР, так и экспертных лабораториях (рис.).

Рисунок 1. Этапы микробиологического мониторинга в бактериологической лаборатории ЛПУ и экспертные- лаборатории.

4.2. Микробиологические свойства основных возбудителей хронической респираторной инфекции при муковисцидозе.

Микроорганизмы, инфицирующие больного МВ, определяют лечение, качество жизни, перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеют существенное значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками с целью элиминации бактериальных патогенов и организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики распространения патогенных микроорганизмов среди больных МВ.

4.2.3. *Staphylococcus aureus*.

1. Общая характеристика

Вид *S. aureus* – золотистый стафилококк - является одним из значимых патогенов для пациентов с МВ. Он вызывает хроническую инфекцию легких, приобретаемую в обществе и во время лечения в госпитальных условиях [12].
Бактерии *S. aureus* представляют собой грамположительные неподвижные кокки, при микроскопии располагающиеся в виде характерных скоплений - гроздей. Стафилококки не образуют спор, но могут образовывать капсулы. У больных МВ могут выделяться 3 морфологических типа колоний

– мукоидные, не мукоидные и с SCV(small-colony varients)-фенотипом [12]. SCV фенотип представляет мелкие без гемолиза и пигмента медленно растущие колонии на 5% кровяном и шоколадном плотных агаризованных средах.

2. *Клиническое значение*

Особое значение для больных муковисцидозом имеют метициллинустойчивые стафилококки (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus - MRSA), которые обладают устойчивостью ко многим антибиотикам.
Вирулентность *MRSA* варьирует, однако она не выше чем у метициллинчувствительных штаммов *S. aureus.*
Хронической инфекции легких, вызванная *MRSA*, характеризуется более быстрым снижением функции легких. Пациенты с *MRSA* получают больше курсов внутривенной антибактериальной терапии, госпитализируется чаще, имеют задержку в развитии и низкую выживаемость [13, 14].

3. Эпидемиология S. aureus

S. aureus широко распространен в природе. Встречается на слизистых оболочках и поверхности тела теплокровных животных и человека. Число постоянных бактерионосителей в популяции составляет около 20%, а транзиторных – 60% [15]. Значимым источником хронической инфекции, вызванной золотистым стафилококком, могут быть здоровые лица, включая медперсонал, членов семей больных муковисцидозом и лица, с которыми общается больной муковисцидозом. Источником инфекции может быть также воздух медицинских палат, жилых комнат, в которых может циркулировать *S. aureus*.
Особую опасность представляют метициллинустойчивые штаммы золотистого стафилококка, которые чаще всего являются госпитальной флорой и представляют собой проблему при выборе антимикробных препаратов для лечения хронической инфекции, так как *MRSA*, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам. Распространенность *MRSA* среди больных МВ в различных странах колеблется от 2,7% в Великобритании до 25-30% в США [16]. В России доля *MRSA* среди больных МВ согласно Регистру 2017 года составляет 4,0%.
MRSA распространяются от человека к человеку, обычно с рук медперсонала. Однако могут встречаться и другие механизмы передачи, например, воздушно-капельный. Некоторые штаммы являются чрезвычайно трансмиссибельными, распространяясь внутри палат, между палатами и из больницы в больницу. Сообщается о возможности передачи *MRSA* пациентам с муковисцидозом от лиц без муковисцидоза (например, медперсонала, родственников) или от других пациентов с муковисцидозом. Предварительные результаты молекулярно-генетического типирования свидетельствуют о том, что определенная часть штаммов *MRSA* является внутрибольничными штаммами (*HA-MRSA* -hospital-acquired *MRSA*), тогда как другие, вероятно, имеют внегоспитальное происхождение. (CA-*MRSA* -community-acquired *MRSA*) [17]. MLST анализ показал, что среди больных МВ в России доминируют сиквенс-типы ST8 и ST1, которые были выделены от больных разных округов.
Инфицирование внутрибольничными штаммами свидетельствует о том, что госпитализация, хирургические вмешательства, использование катетеров могут быть факторами риска развития хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом.

4. Идентификация

Типичные формы золотистого стафилококка идентифицируют согласно общепринятым бактериологическим методам [10]. Для повышения вероятности выделения *S. aureus* у пациентов с МВ рекомендуется использовать одну из селективных сред – МСА/ЖСА или хромогенный агар для *S. aureus*.
У больных МВ встречаются атипичные формы золотистого стафилококка, которые трудно выделять и идентифицировать общепринятыми методами, благодаря их замедленному росту и нетипичным для стафилококков свойствам. Такие атипичные формы называют штаммами с фенотипом мелких колоний (SCV). Бактерии медленно растут, в результате через 48 часов роста формируются очень маленькие без пигмента и гемолиза колонии, имеющие “fried-egg” фенотип («яичницы глазу-

ньи») или точечный фенотип, редко - мукоидный фенотип. SCV стафилококки имеют также другие атипичные не свойственные метаболически нормальным стафилококкам свойства. Могут быть лецитиназоотрицательными, слабо коагулазоположительными, характеризоваться отсутствием фермента маннитола. Часто ассоциируются с персистентной инфекцией и обладают резистентностью к антибиотикам [10].
Распространенность SCVs *S. aureus* в клинических экземплярах, составляет приблизительно 1%, а среди больных муковисцидозом до 17%. SCV *S. aureus* может часто высеваться от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды, а также у пациентов со смешанной инфекцией с Pseudomonas aeruginosa [12] [18].
При выделении атипичных форм необходимо подтвердить принадлежность к виду *S. aureus* с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST), а также методом МАЛДИ масс-спектрометрии.

5.Антибиотикорезистентность
При оценке чувствительности *S.aureus*, в первую очередь необходимо тестировать препараты, имеющие основное клиническое значение: β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды и гликопептиды.
S. aureus обладает природной устойчивостью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину B/ колистину, налидиксовой кислоте и цефтазидиму.
Для определения устойчивости стафилококков к метициллину обычно используют диско-диффузионный метод. Определение чувствительности к цефокситину является обязательным в качестве скрининга *MRSA* .
В связи с имеющейся гетерогенностью устойчивости к метициллину ряд исследователей рекомендуют проведение идентификации гена mecA/mecC молекулярно-генетическими методами [19].
При выявлении у стафилококков устойчивости к метициллину диско-диффузионным методом и идентификации mecA гена генетическими методами такие штаммы рекомендуется далее тестировать на устойчивость к ванкомицину, так как большинство VISA и гетеро-VRSA обычно устойчивы к метициллину.
Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (ныне CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute)* установил, что стафилококки, у которых рост ингибируется 4 и менее mg/mL ванкомицина, являются чувствительными, 8-16 mg/mL – умеренно устойчивыми и 32 и более mg/mL – резистентными. В соответствии с этими показателями в литературе умеренно устойчивые к ванкомицину штаммы *S. aureus* (MIC ванкомицина = 8 mg/mL) обозначают VISA, а резистентные (MIC = 32 и более mg/mL) – VRSA.
Все стафилококки, резистентные к оксациллину или цефокситину и имеющие гены mecA/mecC, должны рассматриваться как резистентные ко всем β-лактамам (пенициллинами, цефалоспоринами, карбапенемами) и препараты этой группы не должны использоваться для лечения инфекций, вызванных *MRSA*. Исключением являются анти-*MRSA* -цефемы (цефтобипрол и цефтаролин) [20]. Кроме того, эти штаммы часто бывают устойчивы практически ко всем другим классам антибиотиков, за исключением гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин).

Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы.
Среди возбудителей хронической инфекции лёгких у больных МВ значимое место занимают НГОБ, общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [21]. НГОБ, наиболее часто вызывающие инфекции, принадлежат к нескольким родам, и условно могут быть разделены на оксидазоположительные – роды Pseudomonas (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia, Moraxella, Chryseobacterium,* и оксидазоотрицательные – роды *Stenotrophomonas, Acinetobacter, Bordetella* (кроме *B. pertussis, B. avium, B. bronchiseptica, B. hinzii*) [22,23,24].
Большинство из упомянутых выше родов и видов НГОБ обладают высокой степенью фенотипического и генотипического родства с бактериями рода Pseudomonas и многие из них еще в 90-х годах прошлого века относились к данному роду. Все эти микроорганизмы могут быть выделены из окружающей среды, однако клинической значимостью характеризуются только отдельные виды некоторых родов.

К роду Pseudomonas в настоящее время относят 202 вида, среди которых наиболее часто вызывают инфекции различной локализации у людей: *Pseudomonas aeruginosa, P. fluorescens, P. putida, P. veronii, P. monteilii, P. stutzeri, P. mendocina, P. pseudoalcaligenes, P. alcaligenes, P. luteola, P. oryzihabitans*. Псевдомонады являются аэробными неспорообразующими грамотрицательными палочками, которые могут быть прямыми или слегка изогнутыми. Псевдомонады подвижны благодаря присутствию одной или более полярных флагелл. Клинические изоляты являются оксидазоположительными (за исключением *P. luteola, P. oryzihabitans*) и каталазоположительными, а также растут на агаре МакКонки как лактозонегативные колонии [23]. Для больных муковисцидозом наиболее значимым является вид *P. aeruginosa*.

4.2.4. *Pseudomonas aeruginosa.*
1. *Общая характеристика*
Синегнойная палочка обнаруживается в легких детей больных муковисцидозом уже в возрасте 1-4 года с частотой 31%, а среди больных старше 18 лет в 60% случаев. С увеличением возраста у больных формируется хроническая смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa, S. aureus* и другими микроорганизмами, которая к 18 годам обнаруживается у 80% пациентов [1].

2. Клиническое значение
Бактерии *P. aeruginosa* являются ведущей причиной нозокомиальных инфекций дыхательного тракта. Особое значение имеют для больных МВ. Основную роль в патогенезе инфекции легких у больных МВ играет мукоидный фенотип *P. aeruginosa* и воспалительные реакции больного [25, 26]. Этот фенотип трудно поддается эрадикации, вызывает выраженную воспалительную реакцию, приводя к быстрому снижению функции легких, ухудшению состояния больного и неблагоприятному прогнозу.

3. Эпидемиология
Псевдомонады широко распространены в природе с преимущественным обитанием в окружающей среде, связанной с водой. Они обнаружены в воде, почве, на растениях, включая овощи и фрукты. Из-за их способности выживать в водной среде, эти микроорганизмы, особенно *P. aeruginosa*, стали одной из основных проблем как возбудители госпитальных инфекций.
P. aeruginosa также присутствует у 2-10% здоровых носителей, которые могут быть источником хронической инфекции у больных МВ, вызванной данным микроорганизмом [27,28,29].
Согласно данным национальных регистров и общеевропейского Регистра 2017 распространенность *P. aeruginosa* среди больных МВ вариабельна между странами Европы: от 14,29% в Словении до 65,57% в Молдове, в США – 47,5%, в России – около 32%. Обзор литературы показывает, что преобладающей точкой зрения является то, что пациенты заражаются *P. aeruginosa* из разных источников [25]. Не исключается возможность заражения больного в результате контактов с растениями и плодами, которые могут быть колонизированы синегнойной палочкой. Загрязненные водные источники, сточная система стационаров (раковины, туалеты, душевые), медицинские устройства, содержащие воду, могут быть резервуарами *P. aeruginosa* и приводить к инфицированию легких больных МВ. Установленная в некоторых исследованиях идентичность штаммов в водопроводной воде и у больных подтверждает возможность передачи бактерий из водопровода пациентам и наоборот. В стационарах не исключается роль рук медицинского персонала, а также воздуха палат в колонизации легких больных МВ [30, 31, 32, 33]. Таким образом, инфицирование *P. aeruginosa* происходит как прямым, так и непрямым контактным и воздушно-капельным путем. Госпитализация, контакты с больными МВ, инфицированными *P. aeruginosa*, медицинское оборудование, контаминированное *P. aeruginosa*,

создают возможности для инфицирования больных МВ. В воде, как и во многих растворах, применяемых в медицине, *P. aeruginosa* может сохраняться до 1 года при комнатной температуре. Вода в бассейнах, загрязненная возбудителем, является идеальной средой для размножения *P. aeruginosa* и может быть источником для заражения. При молекулярно-генетическом типировании *P. aeruginosa* выявлены как идентичные генотипы, так и отдельные генотипы штаммов *P. aeruginosa*, что свидетельствует о разнообразии источников заражения больных, в том числе в госпитальных условиях.
Имеются сообщения, что среди больных МВ могут циркулировать эпидемические трансмиссивные клоны *P. aeruginosa*, то есть способные передаваться от одного больного другому. К таким клонам относятся DK1, DK2 (Дания) [34], LES, MES, Md1 (Соединенное Королевство, Европа) [35], клон C, PES, Strain A Strain B. (Канада) [36], AES-1, AES-2, AES-3 (Австралия) [37].
Изоляты *P. aeruginosa*, выделенные от 82% больных МВ России были генетически гетерогенными, что предполагает их различное происхождение [25].

4. ***Идентификация Pseudomonas aeruginosa.***
Большинство изолятов *P. aeruginosa* легко распознаются на питательной среде при первичном посеве на основе морфологических характеристик колоний, продукции пигмента, а также характерного запаха культуры «земляничного мыла» или, как его характеризуют зарубежные микробиологи, запаха «винограда или зерна тако». Использование селективных сред (агар МакКонки, агар Эндо, цетримидный агар) может помочь в идентификации. Посевы рекомендуется инкубировать при 35-35°С в обычной атмосфере в течение 48 часов. При отсутствии роста инкубацию продлевают до 3-5 суток при ежедневном просмотре. Колонии обычно имеют плоскую поверхность и склонность к ползучему росту, неровные края и металлический блеск, который часто связан с аутолизом колоний. Идентификация *P. aeruginosa* может быть подтверждена на основе положительного теста на оксидазу. Существуют и другие виды колоний, включающие гладкие, колиформные колонии, а также слизистые, карликовые и мукоидные формы. Мукоидный вариант колоний преобладает в образцах из респираторного тракта больных муковисцидозом. *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд водорастворимых пигментов. Могут также встречаться беспигментные штаммы *P. aeruginosa*, очень часто это штаммы с повышенным содержанием мукоида, выделенные из секрета респираторного тракта больных муковисцидозом. На практике обнаружение мукоидных штаммов, представляющих собой грам-отрицительные неферментирующие глюкозу палочки, выделенные из образцов респираторного тракта больных муковисцидозом, является достаточным для идентификации микроорганизма как *P. aeruginosa*.
Многие лаборатории используют коммерческие тест-системы для идентификации псевдомонад. Когда коммерческие тест-системы заправлены беспигментными, атипчными штаммами *P. aeruginosa*, многие из систем могут работать неадекватно. В таких случаях необходимо использование метода МАЛДИ масс-спектрометрии и молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST или полное секвенирование генома) [10].

5.Антибиотикорезистентность
Значимым признаком для *P. aeruginosa*, как и для остальных представителей неферментирующих бактерий, является природная устойчивость ко многим антибиотикам: **бензилпенициллину,** ампициллину, амоксициллин-клавуланату, ампициллин-сульбактаму, **цефалоспоринам первого и второго поколения,** цефазолину, цефалотину, цефалексину, цефадронилу, цефотаксиму, цефтриаксону, эртапенему, хлорамфениколу, канамицину, неомицину, триметоприму, тетрациклину, тигециклину, **гликопептидаму, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду**. Это, вероятно, обусловлено, с одной стороны, тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва, а среди почвенных микроорганизмов известно достаточное число штаммов-продуцентов антибиотиков, а, с другой, - с многообразием у этих представителей различных внехромосомных элементов (плазмид, бактериофагов), способных нести в составе генома детерминанты лекарственной устойчивости.
4.2.5. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*).

1.Общая характеристика
Бактерии *Bcc* – это группа грамотрицательных, неспорообразующих бактерий. В мазках, окрашенных по Грамму, эти микроорганизмы представляют собой полиморфные прямые грамотрицательные палочки. В настоящее время вид *B. cepacia sensu lato* включает 22 близкородственных вида.

Таблица 2. Характеристика бактерий *Burkholderia cepacia complex*

№	Современное наименование	Геномовар	Год	№	Современное наименование	Геномовар	Год
	B. cepacia sensu lato						
1	B. cepacia (sensu stricto)	I	1992	12	B. diffusa	-	2008
2	B. multivorans	II	1997	13	B. arboris	-	2008
3	B. cenocepacia	III	2003	14	B. seminalis	-	2008
4	B. stabilis	IV	2000	15	B. metallica	-	2008
5	B. vietnamiensis	V	1995	16	B. contaminans	-	2008
6	B. dolosa	VI	2003	17	B. lata	-	2008
7	B. ambifaria	VII	2001	18	B. pseudomultivorans	-	2014
8	B. anthina	VIII	2002	19	B. stagnalis	-	2015
9	B. pyrrocinia	IX	1997	20	B. territorii	-	2015
10	B. ubonensis	-	2008	21	B. paludis	-	2016
11	B. latens	-	2008	22	B. puraquae	-	2018

Все виды, входящие в *Bcc*, кроме 4-х - *B. ubonensis, B. pseudomultivorans, B. stagnalis, B. territorii и B. paludis,* были выделены от больных МВ [38], однако преобладающим является *B. cenocepacia*, обнаруженный в 70% случаев инфекции, вызванной *Bcc* в Англии, Бельгии, США, Канаде [39].
В России среди больных МВ преобладает *B. cenocepacia*, но были выделены также *B. cepacia, B. multivorans, B. contaminans* и *B. vietnamiensis*. В России при исследовании образцов от больных с пневмонией в отделениях интенсивной терапии различных клиник города Москвы также были выявлены бактерии *B. cenocepacia* [40].
2. ***Клиническое значение бактерий Bcc***
О колонизации легких *Bcc* у больных муковисцидозом впервые сообщено в начале 1970-х гг. [40]. Приблизительно у 20% больных, колонизированных *Bcc* , возникал, так называемый, “цепация синдром”, характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу. Было высказано предположение, что появление *Bcc* является основной причиной неблагоприятного исхода у больных МВ. В настоящее время установлено, что *Bcc* представляет особую опасность для больных МВ. Хроническая микробная колонизация основных дыхательных путей ведет к развитию легочной инфекции – основной причины заболеваемости и смертности у больных МВ. **У**становлено, что особенностью инфекции при МВ является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4% случаев. Особенностью персистенции штаммов *Bcc* является тяжелое течение в виде смешанной инфекции в ассоциации с бактериями *P. aeruginosa*. Бактерии *Bcc* , способные персистировать у больных МВ, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам. Доказана длительная персистенция штаммов *Bcc*, выделенных от одного больного, с помощью мониторинга микрофлоры нижних дыхательных путей. Штаммы *Bcc*, колонизируя нижние дыхательные пути больных МВ, способны передаваться от пациента к пациенту [40,41,42].
3.Эпидемиология

Бактерии *Bcc* обитают в почве и растениях. Они вызывают заболевание - гниль у лука. Согласно литературным данным частота встречаемости *Bcc* среди больных МВ неравнозначна и колеблется в зависимости от страны от 2,3% в США и 3,8% в Канаде до 16,67% в Литве. В некоторых странах, таких как Греция, Румыния, Украина частота встречаемости равна 0%, а в других (Словения, Македония, Молдова) - ниже 2%, что, скорее всего, является следствием плохого уровня диагностики данного микроорганизма. В России согласно регистру 2017 года— составляет 6,2%. Из Bcc наиболее распространенным среди больных МВ являются *B. multivorans* и *B. cenocepacia*, которые являются причиной *Bcc* инфекции у 85–97% больных МВ. Эпидемиологические исследования конца 90-х и начала 2000-х годов показывали, что из *Bcc B. cenocepacia* была доминирующей среди больных МВ различных стран. *B. cenocepacia* доминировала в США, Канаде, Великобритании (ВБ) и в других странах Европы. При этом в Канаде и в Европе доминировала *B. cenocepacia* эпидемической линии ET-12 ('Edinburgh/Toronto/ET12). MLST эпидемической линии ET-12 показало, что она включает по крайней мере 4 сиквенс-типа (ST): ST29, ST 30, ST 31 - преобладали в Канаде, а ST28 имел межконтинентальное распространение и встречался среди больных МВ Канады и Европы. Межконтинентальное распространение имел также CZ1 – чешский эпидемический клон- ST32, который был обнаружен у больных МВ Канады и Европы. Все принадлежали к геномовару IIIA [43].

В отличие от Канады и Европы в США доминировал *B. cenocepacia* IIIB геномовара, включающий эпидемический клоны PHDC (Philadelphia-District of Columbia – Филадельфия-Округ Колумбии) и MidWest (Среднезападный) [44; 45].

При исследовании генотипических признаков в РФ установлено доминирование сиквенс-типов ST709 и ST208 среди штаммов *B. cenocepacia*. При этом штаммы сиквенс-типа ST709 обнаруживались у больных, лечившихся в РДКБ и в отделении муковисцидоза НИИ пульмонологии, сиквенс-типа ST208 в Самарской детской больнице, а *B. cepacia* в больнице св. Ольги в Санкт-Петербурге. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническая инфекция легких, вызванная *Bcc*, является типичной внутрибольничной инфекцией и доказывают распространение *B. cenocepacia* ST709 между больными, проходившими лечение в отделении медицинской генетики РДКБ [40].

Результаты анализа динамики ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ показали, что за период с 2000 года по 2015 год наблюдается увеличение частоты высева *Bcc* с 1,1% в 2000-2003 гг. до 11,3% в период 2008-2011 гг. и незначительное снижение в 2012-2015 гг. до 7,3%. Данные указывают на произошедшие в 2008-2011 гг. вспышки инфекции [46].

Хроническая инфекция легких, вызванная бактериями комплекса Burkholderia cepacia, является типичной госпитальной инфекцией и заражение преимущественно происходит в результате перекрестного инфицирования в госпитале или вне его. Источником инфицирования *Bcc* может быть также окружающая среда.

Факторы риска инфицирования *Bcc* представлены в таблице 3.

Таблица 3. Факторы, связанные с приобретением комплекса *B. cepacia*

Факторы риска в немедицинских учреждениях [28] [47]	- Посещение летнего лагеря для больных МВ - Сон в одной комнате - Совместное использование предметов личного пользования (например, посуда) - Близкий контакт с инфицированным Bcc больным Социальный контакт - Поцелуи - Интимный контакт - Длительные автомобильные поездки - Фитнес-класс - Рукопожатие

Факторы риска в медицинских учреждениях[48] [49] [50]	- Госпитализация - Использование одной душевой кабины - Обмен больничными палатами с другими пациентами, инфицированными комплексом B. cepacia - Уход за больными медицинским персоналом Использование оборудования для респираторной терапии - Общее оборудование - Больничные небулайзеры - Спирометры - Фильтры насадок

4.Идентификация Bcc

Идентификация бактерий комплекса *Bcc* является многоэтапной, которая должна включать комбинацию фенотипических и генотипических методов. На 1-м этапе для выделения *Bcc* из образца осуществляют посев на селективную среду. Для выделения бактерий комплекса *Bcc* из мокроты больных муковисцидозом наиболее оптимальной средой является BCSA (Burkholderia cepacia selective agar). На этой среде растут преимущественно бактерии комплекса *Bcc*, но наряду с ними могут расти *B. gladioli*, *S. maltophila, Achromobacter spp.*и *Ralstonia spp.* Селективные среды для *B. cepacia complex* инкубируют при 35-37°С в обычной атмосфере в течение 5 дней для максимального увеличения чувствительности среды.

После выделения бактерий на селективной среде необходимо осуществить их идентификацию с использованием комплекса методов - бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических (ПЦР, MLST) и МАЛДИ масс-спектрометрии [9, 10,41].

5.Антибиотикорезистентность.

Бактерии Bcc характеризуются природной устойчивостью ко многим антибиотикам: бензилпенициллину, *ампициллину, амоксициллин-клавуланату, ампициллин-сульбактаму, тикарциллину, тикарциллин-клавулановой кислоте, пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму,* цефалоспоринам первого и второго поколения, *цефазолину, цефалотину, цефалексину, цефадронилу, цефотаксиму, цефтриаксону, эртапенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, хлорамфениколу, аминогликозидам, фосфомицину, полимиксину B, колистину,* гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду.

Надо отметить, что данные антибиотикограмм, полученные в результате исследования in vitro, могут не отражать «истинную» чувствительность возбудителя в условиях in vivo. Тест определения антибиотикочувствительности может зависеть как от свойств самого возбудителя, в том числе и от способности образовывать биопленку, так и условий его культивирования. Об отсутствии доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности in vitro к специфичным антимикробным препаратам и клиническими исходами свидетельствуют результаты недавно опубликованного Кокрановского обзора, что делает невозможным создания рекомендаций по выбору оптимальных режимов антибактериальной терапии инфекций, вызванных Bcc, у пациентов с МВ [51].

4.2.6. *Achromobacter spp.*

1.Общая характеристика

Achromobacter spp. — оппортунистический патоген, оксидазо- и каталазоположительный грамотрицательный неферментирующий микроорганизм. Обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам.

Как самостоятельный род *Achromobacter* был утвержден в 1981 г. и насчитывает в настоящее время 20 видов (92): *Achromobacter xylosoxidans (1971), A. denitrificans (1983), A. piechaudii (1986), A. ruhlandii (1955), A. spanius (2003), A. insolitus (2003), A. marplatensis (2011), A. animicus (2013), A. mucicolens (2013), A. pulmonis (2013), A. spiritinus (2013), A. aegrifaciens (2014), A. anxifer (2014), A. dolens (2014), A. insuavis (2014), A. sediminum (*2014), *A. agilis (2016), A. deleyi (2016) , A. kerstersii (2016), A. pestifer (2016).*

2.Клиническое значение

Бактерии рода Achromobacter представляют опасность для иммунокомпрометированных больных и являются причиной инфекций дыхательного тракта, мочевыделительной, кардиоваскулярной и центральной нервной системы у таких больных.

В последнее время хроническая инфекция, вызванная Achromobacter spp.у больных МВ встречается часто. Согласно полученным данным третий по частоте встречаемости из НГОБ является Achromobacter spp. Роль бактерий рода *Achromobacter* при МВ оценивается неоднозначно и продолжает изучаться. Клинические данные показывают, что инфицирование дыхательного тракта больных муковисцидозом Achromobacter spp. ведет к снижению функции легких, более выраженному, чем при инфекции, вызванной P. aeruginosa и Bcc [52].

3.Эпидемиология

По данным Регистра России 2017 года распространенность Achromobacter spp. среди больных МВ России составляет 4,6%. Среди российских штаммов Achromobacter spp. были выделены A. ruhlandii, A. xylosoxidans, A. insolitus, A. piechaudii, A. marplatensis, A. dolens, A. insuavis, A. spanius, среди которых преобладали A. ruhlandii и A. xylosoxidans. Наиболее представительный в вид A. ruhlandii был представлен 5 генотипами: ST36, ST261, ST262, ST263, ST265. Генотипирование штаммов A. ruhlandii показало, что более 30% штаммов принадлежало ST36, который предположительно является нозокомиальным. Вид A. xylosoxidans был представлен 18 генотипами [53].

Бактерии Achromobacter spp. являются условно-патогенными микроорганизмами, которые способны стать причиной госпитальной инфекции. В начале 2000-х годов были зафиксированы внутрибольничные вспышки, вызванными ахромобактером в центрах МВ в разных странах Европы [54, 55]. Ряд авторов указывают на низкую трансмиссивность бактерии Achromobacter spp., но имеются сообщения о возможности перекрестного инфицирования этими микроорганизмами [56], что указывает на эпидемиологическую значимость этих микроорганизмов и необходимость строгого эпидемиологического контроля за инфекцией, вызванной не только бактериями комплекса Burkholderia cepacia, но и бактериями рода Achromobacter.

4.Идентификация Achromobacter spp.

Очень часто Achromobacter spp. ложно диагностируют как Bcc в связи с фенотипическим сходством с Bcc при культивировании на 5% кровяном агаре и ростом на BCSA - селективной для Bcc среде.

Для культивирования Achromobacter spp. рекомендуются такие же питательные среды, какие используют для выделения P. aeruginosa. Посевы инкубируют в обычной атмосфере при 35-37°C в течение 48-72 часов. При отсутствии роста инкубацию продлевают до 3-5 суток при ежедневном просмотре.

Для подтверждения принадлежности бактерии к Achromobacter spp. необходимо использовать молекулярно-генетические методы (ПЦР, MLST), а также МАЛДИ масс-спектрометрию [9, 10, 53].

5.Антибиотикорезистентность.

Бактерии рода Achromobater характеризуются природной устойчивостью ко многим антибиотикам: к бензилпенициллину, ампициллину, цефалоспоринам первого и второго поколения, цефазолину, цефалотину, цефалексину, цефодроксину, цефотаксиму, цефтриаксону, эртапенему, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину, линезолиду, нитрофуранам.

4.2.7. *Stenotrophomonas maltophilia*.

1.Общая характеристика

Этот микроорганизм, ранее обозначавшийся как *Pseudomonas maltophilia* (до 1988), позднее *Xanthomonas maltophilia* (1995-1997) является распространенным комменсалом, легко выделяемым из воды, почвы и сточных вод.

2.Клиническое значение

Значимость этого микроорганизма при выделении не всегда ясна и может зависеть от наличия факторов риска. У больных МВ хроническая инфекция, вызванная *S. maltophilia,* ассоциируется с частыми обострениями и высоким риском развития легочных осложнений. Так, в одном исследовании, проведенном в общем госпитале в 1979 г., показано, что только 6 (4.6%) из 128 изолятов оказались клинически значимыми, то есть вызывали внутрибольничную инфекцию (ВБИ). С другой стороны, исследования в онкологическом центре показали, что ВБИ вызывали 114 (48%) из 237 изолятов. *S. maltophilia* наиболее часто связана с пневмонией, особенно у больных с МВ, но может также вызывать широкий круг других ВБИ. Наибольшее число инфекций встречается в больничных учреждениях, где факторы риска включают злокачественные опухоли, использование центральных венозных катетеров и лечение антибиотиками. В исследовании 91 случаев бактериемий, вызванных *S. maltophilia*, у 78% больных были злокачественные опухоли, а источником инфекции был центральный венозный катетер. Показатель смертности от ВБИ в данном исследовании составил 38% [21].

3. Эпидемиология

По разным зарубежным данным частота выделения *S. maltophilia* из дыхательного тракта больных МВ достигает 30%. Частота распространенности *S. maltophilia* среди больных МВ в России согласно Регистру больных МВ 2017 года составляет 3,5%.

4. Идентификация

Для подтверждения принадлежности бактерии к видам *S. maltophilia* необходимо использовать биохимические тест-системы или MALDI-TOF масс-спектрометрию.

5. Антибиотикорезистентность.

Бактерии S. maltophilia характеризуются природной устойчивостью ко многим антибиотикам: бензилпенициллину, ампициллину, амоксициллин-клавуланату, ампициллин-сульбактаму, тикарциллину, пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму, цефалоспоринам первого и второго поколения, цефазолину, цефалотину, цефалексину, цефадронилу, цефотаксиму, цефтриаксону, имипенему, меропенему, эртапенему, азтреонаму, аминогликозидам, фосфомицину, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, тетрациклину, рифампицину, даптомицину и линезолиду.

4.2.8. Бактерии рода *Acinetobacter*.

Подобно *P. aeruginosa*, бактерии рода *Acinetobacter* распространены в окружающей среде. У 25% здорового населения этим микроорганизмом колонизированы кожные покровы, а у 7% колонизирована глотка.

Виды *Acinetobacter* чаще всего вызывают внутрибольничную пневмонию. В больничном учреждении факторами риска для возникновения внутрибольничной пневмонии являются интубация, лечение антибиотиками, пребывание в палатах интенсивной терапии. Описан ряд инфекций, связанных с использованием медицинских приборов, например, нозокомиальные менингиты. Чаще всего пневмонии, как внутрибольничные инфекции, возникали у больных раком и с травмами, а у ожоговых больных возникала раневая инфекция [21].

4.2.9. Анаэробы

Общая характеристика.

Использование анаэробных культуральных методик указывает на обнаружение в дыхательных путях больных МВ большого числа анаэробов. В исследовании Tunney MM с соавторами анаэробные бактерии, прежде всего *Prevotella, Veillonella, Propionibacterium* и *Actinomyces* были изолированы в 64% образцов мокроты у пациентов с МВ [57]. Колонизация *P. aeruginosa* достоверно повышает вероятность присутствия анаэробов в мокроте. Сходные анаэробные штаммы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у детей с МВ. В двух исследованиях показано, что микроорганизмы из рода *Prevotella* особенно часто встречаются у больных МВ. Более того, высказывается предпо-

ложение об их провоспалительном действии, что подтверждается резким увеличением их числа в период обострения. Тем не менее, точно определить клиническое значение этих бактерий на сегодня не представляется возможным.
Для идентификации анаэробной инфекции необходимы специальные анаэробные условия (анаэростат). При отсутствии анаэростата возможна идентификация с помощью ПЦР real-time непосредственно в мокроте.

4.3. Профилактика.

Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами и дальнейшее развитие хронической инфекции легких у больных МВ, а также то, что основные возбудители (*P. aeruginosa, S. aureus, B. cepacia*) распространены в любом объекте внешней среды, всем больным МВ необходимо находится в такой внешней среде, которая может подвергаться постоянной дезинфекции. Больные МВ должны быть ограничены в общении с большими контингентами людей, в связи с тем, что 25-40% из них являются носителями золотистого стафилококка, а 2-10% синегнойной палочки. Находясь на лечении в стационаре во время обострения основного заболевания необходимо знать микробиологический статус больного (возбудителей хронической инфекции). Больные должны размещаться в одноместные палаты с душем и туалетом согласно данным о микрофлоре дыхательного тракта. Не должно допускаться размещение больных МВ в совместные палаты с хронической инфекцией легких, вызванной возбудителями разных видов. В этом случае возможно заражение больных от пациента к пациенту и развитие у них смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Больные, инфицированные бактериями *Bcc*, *MRSA*, *Achromobacter spp.,* мультирезистентными штаммами *P. aeruginosa,* нетуберкулезными микобактериями, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом.
Одним из важнейших условий более благоприятного течения основного заболевания является его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий, перечисленных выше, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных МВ.

Таблица 4. Меры предосторожности для предотвращения распространения эпидемиологически важных патогенов у пациентов с МВ

Тип меры предосторожности, основанный на передаче	**Потенциальные патогены**
Стандартный	Применимо ко всем пациентам с МВ, включая инфицированных: Нетуберкулезные микобактерии (NTM) P. aeruginosa (без множественной лекарственной устойчивости) S. aureus (не MRSA)
Контактный	Мультирезистентные организмы: - MRSA - Комплекс B. cepacia - Устойчивость к множественным лекарственным средствам P. aeruginosa и S. maltophilia Вирусы - РС-вирус - Вирус парагриппа
Капельный	Вирусы: - Вирус гриппа - Аденовирус
Воздушный	M. tuberculosis
Защитная среда	Нет данных, подтверждающих использование вентиляции с положительным давлением и > 12 воздушных обменов для пациентов с МВ с трансплантацией легких; может рассматриваться в условиях предполагаемой передачи *Aspergillus spp.* в центре трансплантации

Таблица 5. Инфекционный контроль, связанный с уменьшением передачи комплекса *B. cepacia* среди пациентов с МВ [28; 47; 49; 50;].

Категория вмешательства	**Конкретное вмешательство**
Обучение	- Акцент на гигиене рук пациентов с МВ и медицинских работников - Просвещение пациентов, членов семей и медицинских работников о факторах риска передачи комплекса B. cepacia
Вмешательство в медико-санитарную помощь	- Используйте боксированые комнаты с отдельными душами для госпитализированных пациентов бактериями комплекса *B. cepacia* . - Устраните общение между пациентами с МВ, инфицированными комплексом B. cepacia, и другими пациентами с МВ, находящимися в больнице/отделении - Используйте при госпитализации пациентов с комплексом B. cepacia контактные меры предосторожности - Никакие пациенты с CF не должны находиться в одной комнате/ делить одну комнату - Стационарные и амбулаторные больные должны носить маски - Стационарные больные должны носить перчатки - Разделение амбулаторных клиник; т. е. пациенты группы *B. cepacia* посещают другую клинику или в другой день - Запретить пациентам с бактериями комплекса *B. cepacia* участвовать в конференциях / совещаниях
Экзогенное обеззараживание	- Обеззараживание окружающей среды, включая респираторное оборудование - Мониторинг экологической дезактивации (например, стоков, душевых, тренажеров и физиотерапевтического оборудования)
Лабораторная практика	- Улучшить микробиологическую диагностику, в том числе использование селективных сред и длительную инкубацию
Вмешательство в не-медицинское обслуживание	- Исключить социальные контакты между пациентами, инфицированными бактериями комплекса *B. cepacia*, и другими пациентами с МВ в учреждениях, не связанных с медико-санитарной помощью

Таблица 6. Общие меры профилактики при оказании медицинской помощи.

Меры предосторожности	Функции
Гигиена рук	До и после всех контактов с пациентом После прикосновения к крови, жидкостям организма, выделениям и загрязненным предметам Сразу после снятия перчаток
Перчатки	Для прикосновения к крови, жидкостям организма, выделениям. Для прикосновения к слизистым оболочкам и неинтактной коже. Для касания загрязненного оборудования или предметов ухода за пациентами.
Медицинский халат, маска, защита для глаз и защита для лица	Во время процедур и операций по уходу за пациентом, во время которых одежда или открытые части тела персонала могут загрязняться брызгами крови, жидкостями организма или выделениями.

4.3.2. Общие меры профилактики

1. Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) больного МВ. Категория А
2. Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями. Категория А
3. Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с больными МВ:

– использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа
– использование одноразовых пеленок для осмотра. Категория В
– использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения мер контактной изоляции (B. cepacia complex, *MRSA* , полирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), и во время кинезитерапии. Категория А

– использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии. Категория А
4. Контакты между больными МВ должны быть сведены к минимуму. Категория А
5. Гигиена рук медицинских работников:
1. Мытье и дезобработка рук проводится:
– после снятия перчаток. Категория В
– до и после контакта с больным. Категория В
– после контакта со:
– слизистыми больного. Категория А
– мокротой больного. Категория А
– предметами, загрязненными мокротой больного. Категория А
– дыхательным оборудованием, которым пользовался больной. Категория А
2. Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре. Категория А
3. Медицинские работники, непосредственно контактирующие с больными, не должны использовать накладные ногти. Категория С
4. Использование перчаток необходимо при: контакте с больными, требующими изоляции, контакте с мокротой больного или кровью
5. Использование одноразовых пеленок, халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой больного (при дренаже, аспирации, осмотре больного с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью. Категория А
6. 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. Категория А
– после пульсоксиметрии. Категория С
– после контакта с медицинским оборудованием. Категория С
– после проведения кинезитерапии. Категория А
– после посещения санузла. Категория А
– после приема врачом. Категория А
7. Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой больного, должны утилизироваться согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» как отходы класса Б.

4.3.3. Дезинфекция в амбулаторных условиях
Оборудование:
1. 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
2. Пульсоксиметры – обработка рук спиртовым антисептиком после использования. Категория В
3. Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами. Категория В
4. Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования. Категория А
5. Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента). Категория В
6. Обработка стетоскопа после каждого осмотра больного. Категория В

4.3.4. Правила ожидания приема врача в поликлинике
1. Все больные муковисцидозом, ожидая начала приема, обязаны находиться в лицевой маске. Категория В
2. Гигиена рук (обработка дезинфицирующим раствором из бесконтактных диспенсеров в зоне ожидания, использование антибактериальных гелей или спиртовых салфеток для индивидуального использования). Категория А
3. Сплевывать мокроту пациент должен в бумажный платок или салфетку, лучше баночку (одноразовый стакан) с крышкой. Категорически запрещается эвакуация мокроты в раковину, душевую кабину или унитаз. Категория А
4. Больные в зоне ожидания должны находиться друг от друга на расстоянии не менее 2-х метров. Категория С
5. Не использовать предметы, которые нельзя обработать после посещения Центра муковисицидоза (мягкие игрушки и пр.). Категория С
6. Не принимать пищу, находясь в общей зоне ожидания приема. Категория С
7. В Центре муковисцидоза правила поведения больных должны быть на доске объявлений

4.3.5. Правила нахождения больных МВ в стационаре
1. Больные, инфицированные B. cepacia, *MRSA* , НТМБ или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Категория А
2. Больные МВ, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом или с другими больными, не страдающими МВ и с низким риском инфицирования. Категория С
3. Все пациенты после трансплантации должны находиться в одноместной палате. Положительное давление и микропористая фильтрация воздуха не требуются. Категория С
4. Больные МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате. Категория С
5. Больных обучают кашлять в бумажный платок или в салфетку или одноразовый стакан с крышкой, которые затем утилизируют. Категория А (согласно СанПиН 2.1.7.2790-10)
6. Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые контейнеры, открывающиеся без касания рук. Категория А (согласно СанПиН 2.1.7.2790-10)
7. В стационарных условиях больные МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома. Категория А
8. Обрабатывать руки перед выходом из палаты. Категория А
9. Избегать контактов с другими больными МВ. Категория А
10. В общих помещениях держаться от других больных на расстоянии не менее 2-х метров. Категория В
11. Использовать лицевую маску. Категория С
12. Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть осведомлены о правилах изоляции больных МВ. Категория С
13. Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку при госпитализации.

4.3.6. Профилактика инфекций вне лечебных учреждений
Больные МВ в одной семье
1. Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование). Категория А
2. Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга. Категория А
3. Больные МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здоровать-

ся за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друг на расстоянии 2-х метров. Категория В
4. Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования. Категория А
Организация спортивных лагерей, летних школ, совместного отдыха и мероприятий, проведение праздников для больных МВ недопустимы!

Школы, ДДУ и другие образовательные учреждения
1. В одной школе могут учиться несколько больных МВ, но они не должны обучаться в одном классе. Категория А
2. Больные МВ не должны находиться в одном помещении (столовая, физкультурный зал) одновременно. Категория В
3. Если они находятся в одном помещении, должны держаться на расстоянии не менее 2-х метров друг от друга и соблюдать все меры профилактики. Категория В
4. Учителя и медицинские работники должны быть информированы о правилах поведения детей в школе.

Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ
Больные МВ должны избегать контакта. Необходимо разрабатывать образовательные программы по МВ, не требующие прямого контакта между больными: видеозаписи, видеоконференции, образовательные порталы в Интернете.
Строительство, ремонт, садоводческие работы
Больные МВ должны избегать мест, где проводятся строительство, ремонт и садоводческие работы, чтобы избежать контакта со спорами Aspergillus spp.

Источники инфицирования
Водные источники инфицирования
1. Вода из-под крана. Может содержать атипичные микобактерии, синегнойную палочку, грибы. Вода, очищенная с помощью фильтров, не пропускающих частицы > 0,2 мкм, безопасна, но тем не менее использовать ее как питьевую можно только после кипячения. Для разведения ингаляционных растворов использовать стерильную воду. Стерильная вода может со временем контаминироваться, как быстро это происходит, неизвестно.
2. Аспираторы, небулайзеры (возможна передача инфекции от оборудования больному). Для аэрозольной терапии используются только стерильные растворы, применять их следует с соблюдением асептики. После каждого использования необходимо проводить дезобработку и стерилизацию оборудования.
3. Душевые кабины в бассейне, аквапарки, бассейны малого объема (в том числе детские бассейны при отелях) могут стать источником инфекции.
4. Водоемы со стоячей или загрязненной водой, родники (небольшие озера и водохранилища, особенно с большим количеством диких птиц и др.).

Профилактика водного пути инфицирования
1. Полоскать рот и употреблять в пищу только кипяченую или бутилированную воду. Категория С
2. Использовать для ингаляционной терапии только стерильные растворы. Категория А
3. Смывать воду в унитазе только при закрытой крышке. Категория С
4. Обрабатывать небулайзер после каждого использования. Категория А
5. Менять фильтры и стакан небулайзера 1 раз в 6 месяцев и при проведении эрадикационной терапии инфекций. Категория С
6. Дезинфицировать назальный душ после каждого использования. Категория А
7. У детей раннего возраста для анализа микробной флоры проводить глубокий мазок из зева или получать мокроту, используя индивидуальный аспиратор. Категория С
8. Не мыться в душевой кабине до и после посещения бассейна. Категория С
9. Избегать купания в мелких бассейнах, аквапарках, загрязненных водоемах. Категория С
10. Не употреблять воду из источников и родников. Категория С

Пищевой путь инфицирования
1. Недостаточно промытые овощи/фрукты/ягоды
2. Некачественная термическая обработка продуктов
3. Использование в пищу несвежих овощей/фруктов/ягод
4. Грибы A. fumigatus могут содержаться в кукурузе, орехах, семенах и зерне

Профилактика пищевого пути инфицирования
1. Использовать для обработки овощей, ягод и фруктов специальные дезинфицирующие средства. Категория С
2. Адекватная термическая обработка мясных и морепродуктов. Категория С
3. Не использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты. Категория С

Литература

1. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. 2009; 5: 15–20.
2. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. ClinMicrobiol. Rev., 2011; 24: S. 1-70.
3. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семыкин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция Burkholderia cepacia у больных муковисцидозом ЖМЭИ, 2012, № 4, с. 93-98.
4. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Семыкин С.Ю., Аветисян Л.Р., Каширская Н.Ю., Пивкина Н.В., Данилина Г.А., Батов А.Б., Бусуек Г.П. Особенности микрофлоры нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей больных муковисцидозом. Сборник «Муковисцидоз в России (20 лет Российскому центру муковисцидоза). По материалам X национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых», 1-2 июня 2011, г.Ярославль, с. 64-71.
5. Demco CA, Stern RC, Doershuk CF Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr. Pulmonol 1998; 25: S. 304-308.
6. Liu L., Coenye T., Burns JL, Whitby PW, Stull TL, LiPuma JJ Ribosomal \DNA-directed PCR for identification of Achromobacter (Alcaligenes) xylooxidans recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients . J. Clin. Microdiol., 2002; 40: S. 1210-1213.
7. Govan JRW, Baklandreau J, Vandamme P. Burkholderia cepacia – Friend anf Foe. ASM News 2000; 66: S. 124-125.
8. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева,, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Климко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. Журнал инфектологии – 2018, Т 10, №
9. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г., Аветисян Л.Р., Кулястова Д.Г., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Грумов Д.А., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Никонова В.С., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(4):327-334.
10. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семыкин С.Ю., Сиянова Е.А, Медведева О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л·, Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер. 2014,Том16,№4,с.276-290.
11. Denton M., Doherty C., Foweraker J. et al. Laboratory standards for processing microbiological samples

from people with cystic fibrosis// Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group; Cystic Fibrosis Trust, Kent, United Kingdom, 2010.
12. Gómez-González C., Acosta J., Villa J. et al. Clinical and Molecular Characteristics of Infections with CO2-Dependent Small-Colony Variants of Staphylococcus aureus// J Clin Microbiol. -2010.- Vol.48.-N.8.-P.2878-2884.
13. Dasenbrook E.C., Checkley W., Merlo C.A. et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis// JAMA.- 2010.-Vol.303.-P.2386–2392.
14. Taccetti G., Neri A.S., Festini F. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis// Pediatr Pulmonol.-2008.-Vol.43.N/11.-P.1117-1123.
15. Armstrong-Esther, C. A., and J. E. Smith.1976. Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children. Ann. Hum. Biol. 3: 221–227.
16. Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011; 10(5):298-306.
17. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3 / под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. — Смоленск: МАКМАХ, 2013; с. 480.
18. Schaaff F., Bierbaum G., Baumert N. et al. Mutations are involved in emergence of aminoglycoside-induced small colony variants of Staphylococcus aureus// Int J Med Microbiol. -2003.- Vol.293.-N.6.-P.427-435.
19. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации/ Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. - Москва, 2015. - 162 с.
20. Шагинян И.А., Дмитренко О.А. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных инфекций, вызываемых метициллинустойчивыми стафилококками. Ж.МЭИ, 2003, №3, С. 99-109.
21. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер. 2005; 7 (3): 271-285.
22. Gilligan P.H., Lum G., Vandamme P.A.R., Whittier S. Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Brevundimonas, Comamonas, Delftia, Pandorea, and Acidovorax. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Yolken R.H., editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press.- 2003.-P. 729-748.
23. Kiska D.L., Gilligan P.H. Pseudomonas. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Yolken R.H., editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press.- 2003.-P. 719-728.
24. Schreckenberger P.C., Daneshvar M.I., Weyant R.S., Hollis D.G. Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Yolken R.H., editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press.2003.-P.749-779.
25. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Прилипов А.Г., Усачев Е.В., Кондратьева Е.И., Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Ильенкова Н.А., Красовский С.А., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Усачева М.В. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями Pseudomonas aeruginosa. Педиатрия. 2018; 97 (2): 77-86.
26. Pedersen S., Hoiby N., Espersen F., Koch C. Role of alginate in infection with mucoid Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis // Thorax. - 1992. - Vol.47. - N.1. - P.6-13.
27. Cheng K, Smith RL, Govan JR, Doherty C., Winstanlty C., Denning N., Heaf DP, van Saene H., GHart CA. Spread of beta-lactam-resistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis clinic. Lancet 1996; 348: S. 639-642.
28. Doring G., Jansen S., Noll J., Grupp H., Frank F., Botzenhart K., Magdorf K., Wahn U Distribution and transmission of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia in a hospital ward. Pediatr. Pulmonol., 1996; 21: S90-100.
29. Jones AM, Govan JRW, Dohorty CJ, Dodd ME, Isalska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Identification of airborne dissemination of eptidemic multiresistant strains of P. aeruginosa st a CF centre during a crossinfection outbreak. Thorax 2003; 58: S. 525-527.

30. Munck A., Bonacorsi S., Mariani-Kikdjian P., Lebourgeois M., Gerardin M., Brahimi N., Navarro J., Bingen E. Genotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent cokonization/ Pediatr. Pulmonol 2001; 32: S. 288-292.
31. Saiman L, Siegel J Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24 (suppl): S. 6-52.
32. Speert DP, Campbell ME Hospital epidemiology of Pseudomonas aeruginosa from patients with cystic fibriosis J. Hosp. Infect., 1987; 9: S. 11-21.
33. Witchurh CB, Tolker-Nielsen T., Ragas PC, Mattick JS E[tracellular DNA required for bacterial biofilm formation. Science, 2002; 295: S. 1487.
34. Norman A, Ciofu O, Amador CI, Høiby N, Jelsbak L. Genome Sequence of Pseudomonas aeruginosa Strain DK1-NH57388A, a Stable Mucoid Cystic Fibrosis Isolate. Genome Announc 2016; 25;4(1).
35. Fothergill JL, Walshaw MJ, Winstanley C. Transmissible strains of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis lung infections. Eur Respir J 2012; 40(1):227-38.
36. Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K, Giesbrecht-Lewis T et al. Infection with transmissible strains of Pseudomonas aeruginosa and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. JAMA 2010; 17;304(19):2145-53.
37. Armstrong D, Bell S, Robinson M, Bye P. et al. Evidence for spread of a clonal strain of Pseudomonas aeruginosa among cystic fibrosis clinics. J Clin Microbiol 2003; 41(5):2266-7.
38. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis//Clin Microbiol.-2010.- Vol.23.-N2.-PP:299-323.
39. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthiralingam E, Chilvers MA, Wilcox P, Speert DP. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience// Ann Am Thorac Soc. 2015 Jan;12(1):70-8.
40. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В. и др. «Фенотипические и генотипическуие особенности штаммов бактерий Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных муковисцидозом». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; №4: с.24-31.
41. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Кунда М.С., Аветисян Л.Р., Орлова А.А., Лунин В.Г., Капранов Н.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Характеристика генотипов штаммов Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации Мол.генетика, 2013, №2, с.22-30.
42. Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Шагинян И.А., Романова Ю.М., Степанова Т.В., Батов А.Б., Гинцбург А.Л. Исследование вирулентных свойств госпитальных штаммов бактерий комплекса B. Cepacia, выделенных в стационарах города Москвы. ЖМЭИ, 2005, №6, с. 46-51.
43. Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. Clin Microbiol Infect 2010; 16(7):821-30.
44. Coenye T, LiPuma JJ. Multilocus restriction typing: a novel tool for studying global epidemiology of Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis. J Infect Dis 2002; 15;185(10):1454-62.
45. Coenye T, Spilker T, Van Schoor A, LiPuma JJ, Vandamme P. Recovery of Burkholderia cenocepacia strain PHDC from cystic fibrosis patients in Europe. Thorax 2004; 59(11):952-4.
46. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам. МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2016; №15: с. 44-49.
47. LiPuma, J. J., K. A. Marks-Austin, D. S. Holsclaw, Jr., G. B. Winnie, P. H. Gilligan, and T. L. Stull. Inapparent transmission of Pseudomonas (Burkholderia) cepacia among patients with cystic fibrosis. Pediatr. Infect. Dis J 1994; 13(8):716-9.
48. Tablan, O. C., W. J. Martone, C. F. Doershuk, R. C. Stern, M. J. Thomassen, J. D. Klinger, J. W. White, L. A. Carson, and W. R. Jarvis. Colonization of the respiratory tract with Pseudomonas cepacia in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. Chest 1987; 91:527-532.
49. Pegues, D. A., D. V. Schidlow, O. C. Tablan, L. A. Carson, N. C. Clark, and W. R. Jarvis. Possible nosocomial transmission of Pseudomonas cepacia in patients with cystic fibrosis. Arch. Pediatr. Adolesc.Med.

1994; 148:805-812.
50. Govan, J. R., P. H. Brown, J. Maddison, C. J. Doherty, J. W. Nelson, M. Dodd, A. P. Greening, and A. K. Webb.. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. Lancet 1993; 342:15-19.
51. Horsley A., Jones A.M., Lord R. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2016. - Issue 1. - Art. No.CD009529
52. Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, И.А. Шагинян, А.В. Черняк, М.Ю. Чернуха, Е.Л. Амелина, А.Ю. Воронкова, Л.Р. Аветисян, В.Д. Шерман, Д.Г. Кулястова, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. Характеристика муковисцидоза у пациентов Российской Федерации инфицированных Achromobacter spp. Тезисы XIII Национальный конгресс «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» с международным участием, 17-28 апреля 2017 г.. г.Сергиев Посад, Московская область, стр.38-40
53. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Разнообразие и опасность Achromobacter spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. Пульмонология 2015; 25 (4): 389–401.
54. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, Raia V. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30(8):973-80.
55. Ridderberg W., Bendstrup K.E., Olesen H.V. et al. Marked increase in incidence of Achromobacter xylosoxidans infections caused by sporadic acquisition from the environment. J Cyst Fibros 2011; 10(6):466-9.
56. Van Daele S, Verhelst R, Claeys G, Verschraegen G, Franckx H, Van Simaey L, de Ganck C, De Baets F, Vaneechoutte M. Shared Genotypes of Achromobacter xylosoxidans Strains Isolated from Patients at a Cystic Fibrosis Rehabilitation Center. J Clin Microbiol 2005; 43(6):2998-3002.
57. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, Wolfgang MC, Boucher R, Gilpin DF, McDowell A, Elborn JS. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 1;177(9):995- 1001.

4.4. Микробиология и эпидемиология НТМБ

Разработчики: Ларионова Е.Е.- к.б.н., Черноусова Л.Н.-- д.б.н.

В последние годы возросло количество случаев инфицирования больных МВ микобактериями. Сообщения о выявлении у данной категории больных поражений легких, вызванных микобактериями туберкулеза, встречаются крайне редко [1,2]. Однако специалисты, у больных МВ все чаще и чаще в клинической практике сталкиваются с поражениями легких, которые вызывают нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) [3]. Из мокроты пациентов выделяли *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M.chelonei*, *M.fortuitum* [4].

1. Общая характеристика

Классификация Рода *Mycobacterium* определяет микобактерии принадлежащими к семейству *Mycobacteriaceae*, которое, вместе с семействами *Nocardiaceae* и *Corynebacteriaceae*, относится к подпорядку *Corynebacterineae*, входящему в порядок *Actinomycetales*.

Род *Mycobacterium* объединяет более 140 видов. Всех их условно можно подразделить на три основные группы: - микобактерии туберкулезного комплекса (МБТК), - *M.leprae* и нетуберкулезные микобактерии (НТМБ). Однако, при молекулярных исследованиях по гену, кодирующему субъединицу 16S рРНК, продемонстрировано четкое разделение видов на медленнорастущие и быстрорастущие виды [12].

Термин нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) относится к видам микобактерий, отличающихся от микобактерий туберкулезного комплекса *M.tuberculosis* complex, таких как (*M.bovis, M.africanum, M.microti, M.canetti, M.caprae, M.pinnipedii, мsuricattae* и *M.mungi*) и от возбудителей проказы Лепры (*M.leprae* и *M.lepromatosis*).

Клетки микобактерий имеют палочковидную форму диаметром 0,3-0,5 мкм и переменной длины от 1,5 мкм до 4,0 мкм в зависимости от стадии жизненного цикла.

Большинство микобактерий, кроме *M.leprae*, могут быть культивированы на питательных средах в лаборатории *in vitro*. Форма колоний, которые образуют микобактерии при культивировании на плотных питательных средах, зависит от вида возбудителя. Они образуют как плотные шероховатые или гладкие колонии чаще всего цвета слоновой кости, иногда колонии пигментированы, от желтого до оранжевого цвета [17].

Все представители рода *Mycobacterium* обладают сложно устроенной клеточной оболочкой, которая обуславливает кислото-спирто-щелоче-устойчивость микобактерий, а также служит эффективным барьером для проникновения большинства антибиотиков.

Микобактерии обладают значительной устойчивостью к неблагоприятным воздействиям внешних физических и химических агентов, холоду, теплу, влаге и свету. Показано, что в естественных условиях при отсутствии солнечного света могут сохранять свою жизнеспособность в течение нескольких месяцев. В высохшей мокроте (в жилом помещении) они могут оставаться живыми до 1-1,5 лет, на страницах книг – до 10 месяцев. В почве и воде остаются жизнеспособными около года и в уличной пыли – в около месяца. Они устойчивы к процессам гниения. В сыром молоке выживают 14-18 дней, скисание и пастеризация молока не ведет к их гибели. В масле и сыре микобактерии не погибают в течение 8-12 месяцев, они выдерживают нагревание молока до 55-60°С в течение 60 минут, до 70°С – в течение 20 минут.

Обычные дезинфекционные агенты слабо эффективны в отношении микобактерий, т.к. они устойчивы к кислотам, щелочам и спиртам. Слабые растворы серной кислоты или 10-15% гидроксид натрия не убивают микобактерии в течение 30 минут [12,13,14].

2.Клиническое значение

Часть видов НТМБ способна вызывать микобактериоз, который по клинико-рентгенологическим признакам сходен с туберкулезом. Болезни, вызванные НТМБ, наблюдаются в большинстве промышленно развитых стран, а заболеваемость колеблется от 1,0 до 1,8 случаев на 100.000 человек. В настоящее время, к основным клинически-значимым видам относятся более 40 видов НТМБ [18,19].

Нетуберкулезные микобактерии могут вызывать поражения легких, носовых пазух, лимфатических

узлов, суставов, ЦНС, кожи и другие поражения у лиц с иммуносупрессией. НТМБ достаточно часто вызывают прогрессирующее воспалительное поражение легких, однако НТМБ могут также периодически или постоянно находиться в легких людей не вызывая развитие болезни представляя собой бессимптомное инфицирование и создавая тем самым значительные трудности при решении вопроса о том, кого как и когда лечить [19].

Наиболее часто при инфекции легких выделяют медленно растущие микобактерии, такие как, *M.avium* complex в составе (*M.avium, M.intracellulare* и *M.chimaera*), *M.kansasii, M.malmoense* и *M.xenopi* и быстрорастущие микобактерии *M.abscessus* complex (состоящий из подвидов *M.abscessus, M.massiliense, M.bolletii*), а так же, такие бактерии как, *M.chelonae* и *M.fortuitum* [19].

Виды также различаются по своему патогенному потенциалу. Так, например, выделение из диагностического материала *M.avium, M.malmoense* или *M.abscessus,* чаще всего свидетельствует о воспалительном поражении легких, вызванном НТМБ, тогда как *M.gordonae* или *M.lentiflavum* редко патогенны и обычно отражают загрязнение пробы или временную колонизацию. Однако для больных МВ *M.gordonae* и *M.lentiflavum* так же являются патогенами и способны вызывать поражения легочной ткани [10,11,19].

НТМБ инфекция обычно присоединяется к хроническим заболеваниям, например к муковисцидозу, когда формируется структурная перестройка дыхательных путей легких и нарушена локальная защита от инфекции [19,20,21].

Поражения легких вызываемое НТМБ, иногда принимают за поражение вызываемое *M.tuberculosis*. Эти ошибки зачастую связаны с обнаружением при микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями кислотоустойчивых бактерий [17].

4.Идентификация

Основные рекомендации по диагностике микобактериоза у больных муковисцидозом можно выразить следующими рекомендациями:

Для больных МВ рекомендуется исследование образцов диагностического материала на наличие микобактерий как минимум один раз в один\два года в динамике.

С точки зрения диагностики значимыми критериями микобактериоза у больных МВ являются: положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или МБТ на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [17,18,19,20,21,22].

Критерии доказательства – 1А

С целью контроля эффективности химиотерапии не реже, чем в 3-6 месяцев необходимо проводить посев мокроты на выявление НТМБ или МБТ в диагностическом материале (мокрота) [17,22].

Критерии доказательства – 1С

Критерием эффективного лечения является отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала (мокрота) [17,18,19,20,21,22].

Критерии доказательства – 1А

После завершения курса химиотерапии микобактериоза необходимо постоянное динамическое наблюдение за состоянием больного и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев лабораторное обследование на наличие или отсутствие НТМБ или МБТ в диагностическом материале мокроте [21].

Критерии доказательства – 2А

Для проверки подозрений, что пациент с МВ заражен микобактериями, <u>в качестве диагностического материала используют мокроту</u> или индуцированную мокроту, для приготовления препаратов для микроскопии и микробиологических посевов для получения культур [17, 22].

Критерии доказательства – 1А

Для исследований на наличие НТМБ <u>не рекомендуется</u>: использование трансбронхиальной биопсии (ТББ) и взятие орофарингеальных мазков у пациентов с МВ [21].

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 [17,22].

Критерии доказательства – 1А

Методы микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями настоятельно рекомендуется включать в алгоритм микробиологической диагностики микобактериальных инфекций, однако следует учитывать, что данный метод не позволяет дифференцировать микобактерии и является исключительно основанием для дальнейших лабораторных исследований на наличие микобактерий [17].

<u>Выделение культуры микробактерий МБТК и\или НТМБ осуществляется исключительно в специализированных лабораториях фтизиатрической службы.</u>

Посевы на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 (в автоматической системе учета роста BACTEC MGIT 960\320) предпочтительны для тестов на наличие микобактерий для диагностического материала от больных с МВ. Продолжительность исследования 45 дней [17,22].

Посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, Финн-II используются как резервные диагностические среды. Продолжительность исследования 84 дня [17,22].

Критерии доказательства – 1А

Достоверная клиническая интерпретация результатов микробиологического обследования на наличие микобактерий (МБТК и\или НТМБ) достигается при обязательном соблюдении следующего правила: микроскопическое, культуральное и молекулярно-генетическое исследования должны производиться параллельно только из одной и той же пробы диагностического материала [22].

Критерии доказательства – 1А

Видовая идентификация выделенной культуры микобактерий на современном этапе возможна только с помощью комплекса современных молекулярных методов и позволяет сразу же дифференцировать МБТК от НТМБ и неспецифической микрофлоры. Молекулярные методы дифференциации МБТК от НТМБ основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме или белковом спектре возбудителя [22].

Критерии доказательства – 1А

Комментарии:

- При предпосевной обработке для сохранения достаточной части микобактериальной популяции (МБТК и\или НТМБ) наиболее предпочтительным является деконтаминация и разжижение материала NALC-NaOH (N-ацетил-L-цистеин-гидроксид натрия).
- Культуральные методы диагностики являются основными методами выделения микобактерий МБТК и\или НТМБ, которые позволяют выделить культуру возбудителя, необходимую для определения его видовой принадлежности и определения спектра лекарственной чувствительности.
- Для подтверждения наличия либо отсутствия контаминации посевов посторонней флорой при культивировании на жидкой/плотной питательной среде проводят посев культур на чашки Петри с кровяным агаром. Наличие роста культуры через 24-72 часа инкубации при +37°С свидетельствует о контаминации культуры посторонней микрофлорой. Выявленный рост обязательно должен сопровождаться микроскопией с окраской по Цилю-Нильсену.
- В рутинной практике для видовой идентификации культур микобактерий используют гибридизационный метод на ДНК-стрипах, позволяющий определять видовую принадлежность 31 наиболее клинически значимых видов НТМБ.
- Идентификация МБ до вида может проводиться также с помощью секвенирования, MALDI-ToF масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), тонкослойной хроматографии, результаты которых основаны на выявлении уникальных для каждого вида МБ структур.
- Следует помнить, что, подтверждение принадлежности выделенной культуры микобактерий к МБТК и\или НТМБ на основании специальных лабораторных тестов, является обязательным.

3.Эпидемиология

Представители группы НТМБ отличаются от представителей МБТК (и *M.leprae*) тем, что они не являются облигатными патогенами, а выделяются из различных объектов окружающей среды, таких как, почва, природные и муниципальные воды, их часто обнаруживают в технических объектах используемых человеком (водопроводных системах, бассейнах, душевых кабинах, ваннах джакузи, небулайзерах, куллерах для воды и других технологических объектах). Достаточно часто НТМБ обнаруживают у простейших и животных. Вода, вероятно, является основным, хотя и не единственным, источником инфекции *M.avium* у людей. Широкое распространение НТМБ в различных муниципальных источниках питьевой воды напрямую объясняется их высокой врожденной устойчивостью к хлору и другим биоцидам. Кроме того, способность переносить экстремальные температуры позволяет НТМБ, как правило, терморезистентным *(M.avium* complex*, M.xenopi, M.phlei* и *M.chelonae. M.mucogenum, M.kansasii, M.gordonae* и *M.flavescens*) выживать в трубах с горячей водой и льдогенераторах. Также источником НТМБ могут быть некоторые продукты питания [15].
Распространенность НТМБ среди больных МВ выросла с 1,3%, по результатам самого первого исследования, проведенного в 1981 году, до 13%, по данным многоцентрового исследования в США, опубликованного в 2002 году [5] и до 32,7%, по данным исследования взрослых пациентов с МВ в возрасте 40 лет и старше в штате Колорадо, США [5]. В Европе, главным видом микобактерий, выявляющихся у больных МВ, является *M.abscessus*. Описание микобактериоза, вызванного *M.abscessus*, у больных МВ позволяют изменить отношение к значимости НТМБ инфекции для этой группы больных [6,7,8]. Особенно важно подчеркнуть, что внутрибольничное распространение инфекции НТМБ у больных МВ ранее считали маловероятным. Однако расследование перекрестной контаминации, проведенное в Израиле методом молекулярного типирования штаммов *M.abscessus* подвида *massiliense,* выявило передачу штамма с множественной лекарственной устойчивостью от одних пациентов к другим [8]. В многоцентровом исследовании, проведенном в центрах муковисцидоза по всему миру, методами молекулярной эпидемиологии доказана передача штаммов *M.abscessus* от пациента к пациенту [9].
Все вышеизложенное требует от врачебного сообщества серьезной настороженности.

5.Антибиотикорезистентность

Лечение заболеваний, вызванных НТМБ, затруднительно, вследствие их природной устойчивости к большинству антибактериальных препаратов. В связи с этим, повышение эффективности лечения может быть достигнуто вследствие получения наиболее полной информации для каждого больного МВ, основанной на определения лекарственной чувствительности конкретного возбудителя. [15,16].
Определение лекарственной чувствительности штаммов медленнорастущих и быстрорастущих НТМБ рекомендуется использовать метод на основе определения минимальных ингибирующих концентраций препаратов. Метод основан на культивировании выделенной культуры МБ в 96-луночном планшете в жидкой питательной среде, содержащей разные концентрации антибиотиков широкого спектра действия, а также противотуберкулезных препаратов [18,19, 20,21,22].
Критерии доказательства – 1А
Для медленнорастущих и быстрорастущих НТМБ лекарственная чувствительность определяется к разному спектру препаратов (Табл.).

Таблица Список антибактериальных препаратов для тестов лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий

Для медленнорастущих микобактерий		**Для быстрорастущих микобактерий**	
Препарат	**Диапазон разведений мкг/мл**	**Препарат**	**Диапазон разведений мкг/мл**
Amikacin	1-64	Amikacin	1-64
Amoxicillin/Clavulanic Acid	2/1-64/32	Ciprofloxacin	0.12-16
Cefepime	1-32	Clarithromycin	0.06-64
Cefoxitin	4-128	Doxycycline	0.12-16
Ceftriaxone	4-64	Ethambutol	0.5-16
Ciprofloxacin	0.12-4	Ethionamide	0.3-20
Clarithromycin	0.06-16	Isoniazid	0.25-8
Doxycycline	0.12-16	Linezolid	1-64
Imipenem	2-64	Moxifloxacin	0.12-8
Linezolid	1-32	Rifabutin	0.25-8
Minocycline	1-8	Rifampin	0.12-8
Moxifloxacin	0.25-8	Streptomycin	0.5-64
Tigecycline	0.015-4	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0.12/2.38-8/152
Tobramycin	1-16	Amikacin	1-64
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	0.25/4.75-8/152	Ciprofloxacin	0.12-16
		Clarithromycin	0.06-64

Критические концентрации ПТП для определения ЛЧ НТМБ не разработаны и не утверждены ВОЗ. Для выбора препаратов для лечения микобактериоза проводят определение минимальных ингибирующих концентраций на жидких питательных средах в планшетном формате и соотносят их с индивидуальной переносимостью препарата, фармакокинетикой и эффективностью воздействия на микроорганизм [18,19, 20,21,22].
Критерии доказательства – 1А

Список литературы:

1. Manika K, Giouleka P, Zarogoulidis K, Kioumis I. Multidrug-resistant tuberculosis in an adult with cystic fibrosis. Respiration. 2013;85(4):350-3. doi: 10.1159/000338846. Epub 2012 Aug 3.
2. Patil N, Marco A, Montales MT, Bhaskar N, Mittadodla P, Mukasa LN. Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Cystic Fibrosis. N Am J Med Sci. 2015 May;7(5):233-5. doi: 10.4103/1947-2714.157494.
3. Laura Viviani a,1, Michael J. Harrison b,1, Anna Zolin a, Charles S. Haworth b, R. Andres Floto b,c Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF) Journal of Cystic Fibrosis 15 (2016) 619–623.
4. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, Highsmith WJ, Edwards LJ, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 1992; 102: 70-75.
5. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(7):807–12.
6. Viviani L, Zolin A, Mehta A, Olesen HV. The European Cystic Fibrosis Society patient registry: valuable lessons learned on how to sustain a disease registry. Orphanet J Rare Dis 2014;9:81,
7. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. Eur Respir J 2005;25:324–8
8. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, et al. Multicenter cross-sectional

study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. Emerg Infect Dis 2008; 14(3):378–84.
9. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et.al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. Science. 2016 Nov 11;354(6313):751-757].
10. Phelippeau M, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Gomez C, Stremler le Bel N, Bedotto M, Prudent E, Drancourt M. Prevalence of Mycobacterium lentiflavum in cystic fibrosis patients, France. BMC Pulm Med. 2015 Oct 26;15:131. doi: 10.1186/s12890-015-0123-y.
11. Hjelte L, Petrini B, Källenius G, Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. Thorax 1990 May;45(5):397-400.
12. Sidders B., Stoker N.G. Mycobacteria: Biology. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. 2007. http://www.els.net doi: 10.1002/9780470015902.a0020389
13. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II //Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. – М.:Издательство БИНОМ, 2010.-1151 с.
14. Cook G.M., Berney M., Gebhard S., Heinemann M., Cox R.A., Danilchanka O., Niederweis M. Physiology of mycobacteria // Adv. Microb. Physiol. - 2009. - Vol. 55. P. 81-182, 318-319.
15. Primm T.P., Lucero C.A., Falkinham J.O. 3rd. Health impacts of environmental Mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. - 2004. - Vol. 17(1). - P. 98-106.
16. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J. Jr, Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respi. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 175(4). - P. 367-416.
17. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение 11) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза.
18. CLSI. Susceptibility testing of *Mycobacteria, Nocardiae, and Aerobic Actinomycetes:* Approved Standards, Second Edition. M24-2, Vol. 26, No.23, 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA
19. Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, Michael R Loebinger, Heather Milburn, MarkNightingale, 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
20. R Andres Floto, Kenneth N Olivier, Lisa Saiman, Charles L Daley, Jean-Louis Herrmann, Jerry A Nick, Peadar G Noone, Diana Bilton, Paul Corris, Ronald L Gibson, Sarah E Hempstead, Karsten Koetz, Kathryn A Sabadosa, Isabelle Sermet-Gaudelus, Alan R Smyth, Jakko van Ingen, Richard J Wallace, Kevin L Winthrop, Bruce C Marshall, Charles 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
21. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis // Thorax 2016;71:i1-i22, http://thorax.bmj.com/content/71/Suppl_1/i1 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

4.5. Микробиология и эпидемиология аспергиллеза

Разработчики : Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н- д.м.н., проф., Васильева В.С, Т.С. - д.м.н., проф., Богомолова -к.б.н.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: Шагинян И.А. -д.м.н., проф., М.Ю. Чернуха – д.м.н., проф., Л.Р. Аветисян – к.м.н. , С.В. Поликарпова – к.м.н., проф., Кондратенко О.В. - к.м.н., Е.Е. Ларионова -к.б.н., Л.Н. Черноусова –д.б.н., А.В. Лямин – к.м.н., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Результаты проведенного НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014-2016 гг. пилотного исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. возникает у 22% больных МВ, а различные варианты аспергиллеза - 9,2% [1]. Дети / взрослые. В РФ в национальном регистре имеются данные о распространенности аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) среди больных МВ. В 2011 году частота АБЛА составила 1,4% (среди детей -1,3% , взрослых -1,9%), в 2017 году- 1,52% (среди детей- 1,4%, среди взрослых 1,95%) [2,3] Данные по распространенности других форм аспергиллеза в стране нет.

Аспергиллез

Частота выделения микромицетов из респираторных субстратов больных МВ варьирует от 6 до 57% [4,5]. Средний возраст пациента на момент первого эпизода выделения микромицетов из респираторных субстратов составляет 12 лет, частота микотической колонизации увеличивается по мере взросления [5,6].

Описано более 20 родов дрожжевых и мицелиальных микромицетов, полученных из мокроты и БАЛ больных МВ [5,7]. Наиболее часто выделяют *Aspergillus* spp. - 60%. В последнее десятилетие возросла частота выделения и других микромицетов, таких как *Exophiala dermatitidis, Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans*, *Fusarium* spp., а *Penicillum emersonii* и *Acrophialophora fusispora* были получены исключительно у больных МВ [5,6].

Выделение *Candida* spp. из мокроты и БАЛ свидетельствует о поверхностной колонизации дыхательных путей, не требующей медикаментозного лечения (Категория 1В).

Наибольшее клиническое значение имеет выявление в респираторных субстратах больных МВ грибов рода *Aspergillus*.

Aspergillus spp. — род высших аэробных сапрофитирующих термофильных плесневых грибов, включающий в себя 339 видов, распространённых по всему миру в различных климатических условиях. Этиологически значимыми являются двадцать из них.

Эпидемиология

Aspergillus spp. присутствуют повсеместно, обладают высокой метаболической активностью и адаптационной способностью, обильно спороносят в различных условиях, очень устойчивы к воздействиям внешней среды. Эти грибы хорошо растут в почве, в компосте, органических отбросах, активно колонизируют пищевые продукты (специи, кофе, чай, фрукты, мука). Наличие широкого спектра ферментов обеспечивает этим микромицетам возможность использовать в качестве пищи различные субстраты: ткани, древесину, обои, масляную и водоэмульсионную краски, штукатурку, побелку, цемент. Многие *Aspergillus* spp. способны к росту в обеднённых питательными веществами средах, они развиваются на стенах, потолке, оконных рамах, трубах отопления и т.д. Споры грибов часто обнаруживают в пыли, на растениях, строительных материалах, в кондиционерах или обогревателях, в системах вентиляции и водоснабжения, а также медицинских аппаратах (ИВЛ, небулайзеры).

Aspergillus spp. являются одними из наиболее частых контаминантов жилых помещений [8,9]. В результате исследования в Северной Америке выявлено, что от 27 до 36% домов имеют плесневое поражение. В Европе наличие грибов обнаружено в 15-46% домов. При плесневом поражении жилых помещений концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе увеличивается многократно.

Согласно проведенным в Санкт-Петербурге исследованиям, частота выявления *Aspergillus* spp. в

воздухе жилых помещений с визуальными признаками плесневого поражения составила 93%, помещений без визуальных признаков плесневого поражения - 72%. При этом наиболее часто выделяли *A. niger* (41%) [10].

Клиническое значение

Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути больных МВ или вызывать различные заболевания, в зависимости от состояния иммунной системы пациента.

Согласно международным рекомендациям, о колонизации дыхательных путей у больных МВ свидетельствует выявление грибов рода Aspergillus в ≥ 50% образцов мокроты или в течение ≥6 месяцев в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ [11]. В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации Aspergillus spp. дыхательных путей на функцию дыхания больных МВ. [11,12,13]. Колонизация дыхательных путей больных МВ грибами Aspergillus spp. не является показанием для назначения противогрибковых ЛС (Категория 2В).

Наиболее частый вариант аспергиллеза у больных МВ - аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Частота АБЛА у подростков и взрослых больных МВ – 10-15%, реже у детей младшего возраста [14,15]. Основные возбудители АБЛА – *A. fumigatus* и *A. niger* [16,17,18]. Без лечения АБЛА приводит к необратимой дыхательной недостаточности (Категория 1В).

Наличие бронхоэктазов, булл и полостей в легких больных МВ способствует развитию хронического аспергиллеза легких (ХАЛ). ХАЛ развивается у 2-5% больных МВ. Основные возбудители ХАЛ – *A. fumigatus, A.flavus* и *A.niger.* Без лечения ХАЛ приводит ухудшению качества жизни больных МВ и увеличению летальности.

У больных МВ инвазивный аспергиллез легких возникает редко (0,5-1%), при выраженной иммуносупрессии (длительное применение системных стероидов, трансплантация легких). Без лечения инвазивный аспергиллез всегда заканчивается летальным исходом. Основные возбудители инвазивного аспергиллеза – *A. fumigatus, A.flavus* и *A.niger.*

***Идентификация Aspergullus* spp.**

Микромицеты, колонизирующие дыхательные пути и вызывающие инфекции у больных МВ, относятся к патогенным биологическим агентам III-IV групп патогенности. Работа с биоматериалом и культурами грибов проводится в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Учитывая биологические особенности плесневых грибов (летучесть спор), во избежание загрязнения воздуха лаборатории рекомендуется использовать для работы с культурами плесневых грибов отдельные боксы и/или ламинарные шкафы.

Методы исследования биоматериалов на наличие микромицетов.

1. Виды исследуемых биоматериалов.

Для выявления *Aspergillus* spp. используют следующие биоматериалы: мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж, биоптаты, операционный материал (1А).

2. Прямое микроскопическое исследование биоматериала.

Прямая микроскопия биоматериала – первый и очень важный этап микологической диагностики. Используется метод «влажный мазок». С помощью бактериологической петли отбирают фрагмент образца биоматериала и помещают на предметное стекло. При этом обращают внимание на возможное наличие в пробе мокроты или осадка промывных вод бронхов сгустков или иных включений, в том числе с примесью крови. Для микроскопирования используют именно эти участки пробы материала. Затем к капле материала на предметном стекле добавляют каплю просветляющего раствора: 10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина и накрывают покровным стеклом. Далее просматривают препарат в световом микроскопе, используя объектив 10х, затем 40х. Отмечают возможное наличие мицелия гриба. Грибы рода *Aspergillus* обычно в биоматериале образуют септированные гифы, ветвящиеся дихотомически под острым углом [19].

Из каждой пробы биоматериала готовят не менее 2-х препаратов.

Наилучшие результаты выявления грибов в биоматериале дает метод люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии. В приготовленный в соответствии с изложенным препарат

биоматериала добавляют каплю раствора калькофлюора белого, накрывают покровным стеклом и микроскопируют во флуоресцентном микроскопе, имеющем набор светофильтров для выявления грибов. Гифы грибов, клеточные стенки которых содержат хитин, ярко светятся в поле зрения микроскопа (Категория 1А).

3. Посев биоматериала.

Для выделения грибов из биоматериалов используют агаризованную среду Сабуро, желательно, в модификации Эммонса (содержит 2% глюкозы, pH 7,0). На каждую пробу биоматериала используют 2 чашки Петри со средой Сабуро. На одну чашку вносят 0,1-0,5 мл биоматериала, растирают шпателем и инкубируют в термостате при 35-37 °С; на вторую чашку вносят материал в три точки и инкубируют при 28°С. Посев «в три точки» позволяет исключить возможную контаминацию чашек плесневыми грибами, учитывается лишь рост в точках посева. Засеянные чашки просматривают ежедневно в течение 10 дней. При появлении роста культур грибов проводят их видовую идентификацию по морфологическим и биохимическим признакам, а также методами MALDI-TOF-масс-спектрометрии и ДНК-секвенирования (Категория 1В).

4. Идентификация грибов

Видовую идентификацию выделенных культур грибов проводят по морфологическим и биохимическим признакам, а также методами MALDI-TOF-масс-спектрометрии и ДНК-секвенирования.

При изучении макроморфологии культур рекомендуется:

- оценить скорость роста и созревания на питательной среде;
- определить структуру колонии (пушистая, шертистая, войлочная, бархатистая, клочковатая, мучнистая и т.д.);
- оценить поверхность колонии (плоская, складчатая, бугристая, зональная);
- определить цвет колонии;
- определить наличие экссудата на поверхности колонии.
- Для изучения микроморфологии грибной культуры необходимо приготовить препарат
- методом «раздавленная капля»:
- на предметное стекло наносят каплю жидкости для приготовления препаратов (спирт + глицерина + дистиллированная вода в равных частях), для обильно спорулирующих культур, предположительно относящихся к родам *Aspergillus, Penicillium*, предпочтительно в качестве монтирующей жидкости использовать 40% молочную кислоту, обеспечивающую хорошую смачиваемость спор (конидий) грибов;
- в каплю помещают кусочек колонии гриба (диаметром 2-3 мм), вырезанный микологической лопаткой или скальпелем в виде треугольного сектора на границе спороносящей (пигментированной) и стерильной (белой) части колонии;
- двумя препаровальными иглами расправляют вырезанный кусочек колонии во избежание образования воздушных пузырьков;
- накрывают покровным стеклом.

Микроскопия культуры – быстрый и во многих случаях эффективный способ идентификации дрожжеподобных и плесневых грибов. При микроскопии принципиально важно дифференцировать дрожжевые и мицелиальные возбудители, а среди последних –Aspergillus spp. Грибы рода Candida, выявляемые при исследовании мокроты, следует расценивать как признак поверхностной колонизации слизистых оболочек дыхательных путей.

Характеристика культуры Aspergillus fumigatus

На агаре Сабуро колонии растут быстро (в течение 1-5 дней), серо-сине-зеленые, иногда с коричневатым оттенком, мучнистые, бархатистые или шерстисто-клочковатые. Обратная сторона колоний бесцветная или желтая.При микроскопии культуры выявляются конидиальные головки, одноярусные, колончатые. Конидиеносцы гладкие, в верхней части зеленоватые. верхушечное вздутие (везикул) суб-булавовидное, диаметром 20-30 мкм. Фиалиды (конидиогенные клетки) плотно прижаты друг к другу и направлены вверх, покрывают от 1/3 до 2/3 поверхности везикула. Конидии сферические, диаметром 2,5-3,0 мкм, в цепочках. Гриб термофильный, хорошо растет при 37 °С, некоторые

штаммы способны к росту при 52 °С.
Характеристика культуры A. flavus
Колонии желто-зеленые. При микроскопии выявляются конидиальные головки двух типов: мелкие, одноярусные и крупные радиальные двух ярусные. Конидиеносцы шероховатые, бесцветные. Конидии желто-зеленые, шиповатые, сферические, диаметром 3,5 мкм. Гриб термофильный, хорошо растет при 37 °С.
Характеристика культуры A. niger
Колонии черные. При микроскопии выявляются конидиальные головки, крупные, двух ярусные, радиальные. Конидиеносцы гладкие, бесцветные или коричневые. Везикулы сферические, диаметром 50-100 мкм. Конидии шероховатые, коричневы, сферические, диаметром 3,5-5,0 мкм. Хорошо растет при 37 °С.
Характеристика культуры A. terreus
Колонии растут медленнее (в течение 5-10 дней), розовато-желто-коричневые. При микроскопии выявляются конидиальные головки двух ярусные, колончатые. Конидиеносцы гладкостенные, бесцветные. Везикулы субсферические, диаметром 10-20 мкм. Метулы по длине равны фиалидам. Конидии сферические, диаметром 1,5-2,5 мкм, бесцветные.
Характеристика культуры Scedosporium apiospermum.
Видимый рост колоний при выращивании при 35-37 °С появляется на 5-7 сутки после посева. При 28 °С гриб развивается быстрее. Колонии пушистые, серые. При микроскопии выявляются крупные (размеры 6-12 х 3,5-4,0 мкм) овальные одноклеточные конидии с усеченным основанием, бесцветные до коричневых, расположенные по 1 или в ложных слизистых головках у верхушки длинной узкой аннелиды (конидиогенная клетка).
Рекомендация. При затруднениях в идентификации выделенных культур микромицетов рекомендуется направлять их в специализированную микологическую лабораторию согласно СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортировки микроорганизмов I-IV групп патогенности».
Чувствительность
Все грибы рода *Aspergillus* устойчивы к флуконазолу.
A. fumigatus, A. niger, A. flavus чувствительны in vitro к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам.
Редкие возбудители аспергиллеза *(A. terreus, A. nidulans)* могут быть резистентны к азолам, амфотерицину В и эхинокандинам.
Чувствительность микромицетов к антимикотическим препаратам определяют согласно Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2017-04.

Профилактика аспрегиллеза легких у больных муковисцидозом.
Инфицирование происходит при вдыхании спор. *Aspergillus* spp. производят миллионы спор размером 2-4 мкм, достаточно мелких, чтобы с потоком воздуха попасть в нижние отделы респираторного тракта, где, при нарушении мукоцилиарного клиренса, архитектоники легочной ткани, местного иммунного ответа, дефекта в системе фагоцитоза, могут прорастать на поверхности бронхиального дерева или в окружающие ткани.
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.
Больные МВ не должны находится 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 больных МВ в другое помещение. (Категория В II). 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 больных 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 больных МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений. (Категория В II).
Больным 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.) (Категория 1В).
Больные МВ не должны использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты, так как в процессе контакта возможна инспирация спор микромицтов, обсеменение кожи и одежды пациента (Категория 1В).
При нарушении правил эксплуатации *Aspergillus* spp. могут поражать системы вентиляции, поэтому следует своевременно обслуживать и осуществлять замену фильтров кондиционеров. (Категория 1В).

Литература

1. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Климко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. Журнал инфектологии – 2018, Т 10, № 2.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. Пульмонология Приложение, 2014 , с 40.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
4. C.Williams, R. Ranjendran, G. Ramage Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. Curr Fungal Infect Rep (2016) 10:163–169
5. M. Pihet, J. Carrere, B. Cimon, D. Chabasse, L. Delhaes, F. Symoens, J. P. Bouchara. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. Medical Mycology June 2009, 47 (Special Issue), 387-397S.
6. Cimon B, Carre`re J, Chazalette JP, et al. Fungal colonization and immune response to fungi in cystic fibrosis. J Mycol Me´d 1995; 5: 211-216.
7. Ziesing, S. Suerbaum, L. Sedlace. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference centerMedical Mycology, 2016, 54, 781–786
8. Dales R. E. at.al. Adverse health effects among adults exposed to home dampness and molds, 1991
9. Górny R.L, at.al. Fungal fragments as indoor air biocontaminants. Appl. Environment. Microbiol. 2002.
10. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами. Дисс. 2008г.
11. J.C. Liu et al. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? J ournal 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. M. M. de Vrankrijker, C. K. van der Ent, F. T. van Berkhout, R. K. Stellato, R. J. L. Willems, M. J. M. Bonten, T. F. W. Wolfs. Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1381–1386
14. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, In-

vestigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Chest 1999. 116: 639–646
15. Mastella G. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. 2000 г.
16. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clinical Infectious Diseases 2003. 37: S225–264;
17. 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
18. Becker JW, et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1996;
19. K.J. Kwon-Chung, J. Bennett. Medical Mycology, 1998

4.6. Основные положения, принятые экспертами при разработке раздела «Микробиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»

Общие положения:

Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ продолжает расширятся и исследования микробиома легких у данной категории больных демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами.

Микробиологическая диагностика у пациентов МВ имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации работы с данной категорией больных.

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* могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса. У пациентов с МВ может встречается хроническая колонизация микроорганизмами порядка *Enterobacterales*.

Имеются наблюдения выделения из нижних дыхательных путей больных МВ неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ):

- *Burkholderia gladioli*
- *Inquilinus* spp.
- *Ralstonia* spp.
- *Cupriavidus* spp.
- *Pandoraea* spp.

Данные виды являются близкородственными, имеют генетическое сходство с бактериями рода Burkholderia. Они редко выделяются у пациентов с МВ, однако описаны случаи выделения их при хронической инфекции. Нет достаточного количества исследований, указывающих на возможность передачи штаммов от пациента к пациенту.

Другие микроорганизмы, имеющие этиологическое значение при МВ:

***Нетуберкулезные микобактерии* (НТМБ)**

- *Mycobacterium abscessus* complex
- *Mycobacterium avium* complex
- и другие микобактерии

Грибы

- *Aspergillus* spp.
- *Scedosporium* spp.
- *Trichosporon* spp.

Вирусы

- Respiratory syncytial virus
- Influenza virus
- Adenovirus
- Rhinovirus
- Coronavirus
- Parainfluenza viru
- Human metapneumovirus

Возрастает выявляемость нетуберкулезных микобактерий у пациентов старшего возраста. *Mycobacterium abscessus* complex *и Mycobacterium avium* complex являются наиболее часто встречающимися. Исследование на нетуберкулезной микобактерии должно быть включено в рутинное обследование пациентов с 10 лет, по показаниям – в любом возрасте.

Из респираторных образцов от пациентов с МВ могут выделятся микромицеты – как плесневые

грибы (*Aspergillus* spp., *Scedosporium spp, Trichosporon*), так и дрожжеподобные грибы – представители рода *Candida* и другие). ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [1].
Выявление *Candida* spp. в респираторных образцах является признаком колонизации дыхательных путей и не является показанием для назначения противогрибковых лекарственных средств. ***Уровень достоверности доказательства 1+(B)*** [2].
Scedosporium spp. и *Trichosporon* spp. также могут вызвать клиническую картину аллергическиого бронхолегочного синдрома.
В то время как все большее количество НГОБ выделяют из респираторных образцов у пациентов с МВ, их роль в развитии патологического процесса в легких при МВ неизвестна и требует дальнейшего научного изучения и наблюдения за пациентами с редко выделяемыми бактериями. ***Уровень достоверности доказательства 4 (D)*** [3].
Регулярность бактериологического контроля должна быть не реже одного раза в три месяца (включая обследование перед плановыми амбулаторными приемами и плановыми госпитализациями). Срок давности микробиологического исследования не более 1 месяца.
Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов по рекомендации врача в одной из лабораторий экспертного уровня по МВ не реже 1 раза в год.

Микробиологическая диагностика:
Основным микробиологическим методом диагностики бронхолегочной инфекции является культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные и хромогенные питательные среды. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [4].
Свободно отделяемая мокрота является оптимальным биоматериалом для микробиологического исследования респираторных инфекций при МВ. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [5].
Если получение свободно отделяемой мокроты затруднено или пациент не может откашливать мокроту, то рекомендуется исследовать мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки, за исключением исследований на НТМБ. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [6].
Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особые условия культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов. Особенно для *B.cepacia* complex, а также *S.aureus* в виде фенотипа мелких колоний. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [7,8].
Длительность инкубации первичного посева необходима сроком не менее 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [9]**.**
Идентификация микроорганизмов с использованием коммерческих тест-систем, может потребовать пролонгированного периода инкубации (до 48 часов). ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [10].
Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей от пациентов с МВ должны быть идентифицированы как минимум до рода, микроорганизмы, имеющие клиническое значение – до вида. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [10].
В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием MALDI ToF масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов. ***Уровень достоверности доказательства 2+(B)*** [11].
Идентификация нижеперечисленных микроорганизмов, в особенности в случае первичного выделения, выполненная с использованием коммерческих биохимических тест-систем должна быть подтверждена с использованием MALDI ToF масс-спектрометрии или молекулярно-генетическими методами:

- *B. cepacia* complex
- *Achromobacter* spp.

- *Ralstonia* spp.
- *Pandorea* spp.
- *Cupriavidus* spp.
- *Inquilinus* spp.

Уровень достоверности доказательства 2+(B) [11].
В рутинной микробиологической практике при регулярных микробиологических исследованиях нецелесообразно определение облигатно-анаэробной микрофлоры в образцах из респираторного тракта от пациентов с МВ. ***Уровень достоверности доказательства 4 (D)*** [12].
Пациент с МВ в случае выделения у него клинически значимой микрофлоры должен быть информирован о своем инфекционном статусе. ***Уровень достоверности доказательства 2 (C)*** [13].

Основные возбудители:
***Staphylococcus aureus*:**
Для повышения вероятности выделения *S.aureus* у пациентов с МВ рекомендуется использовать одну из селективных сред – МСА/ЖСА или хромогенный агар для *S.aureus*. ***Уровень достоверности доказательства 2***- (B) [7].
Чашки с питательными средами для *S.aureus* рекомендуется инкубировать при 35-37°С в обычной атмосфере не менее 48 часов. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [14].
О наличии *S.aureus* рекомендуется сообщать независимо от количества микроорганизма, выделенного в респираторном образце. ***Уровень достоверности доказательства 2 (C)*** [15].
В случае выделения SCVs фенотипа *S.aureus* необходимо использование дополнительных методов идентификации. ***Уровень достоверности доказательства 2+ (B)*** [16].
Скрининг пациентов с МВ на MRSA.
Скрининг на MRSA является важной частью практики инфекционного контроля в медицинских организациях (МО). Наиболее распространёнными местами обитания стафилококков являются нос, подмышечная впадина и пах.
Мазки для исследования на MRSA из данных локусов могут быть исследованы:
путем прямого посева на плотные питательные среды, с дальнейшим определением чувствительности выделенного *S.aureus* к цефокситину диско-диффузионным методом. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (B)*** [17].

- посевом образцов на хромогенные среды для MRSA. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (B)*** [16].
- методом латекс-агглютинации для выявления пенициллинсвязывающего белка ПСБ2а штаммов *S.aureus*. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (B)*** [16].
- молекулярно-генетическим методом (ПЦР) обнаружения гена *mecA* как в биоматериале, так и выросших штаммов *S.aureus*. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (B)*** [19].
- MRSA-положительные пациенты должны быть изолированы в соответствии с местной политикой инфекционного контроля МО. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [18].

***Pseudomonas aeruginosa*:**
Использование селективных сред (агар МакКонки, агар Эндо, цетримидный агар) может помочь в идентификации, в частности, появление пигмента, рост мукоидного фенотипа. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [19].
Посевы рекомендуется инкубировать при 35-35°С в обычной атмосфере в течение 48 часов. При отсутствии роста инкубацию продлевают до 7 суток при ежедневном просмотре. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [19].
О наличии в респираторном образце *P.aeruginosa* следует сообщать независимо от выделенного количества. ***Уровень достоверности доказательства 2 (C)*** [20].
При исследовании материала от пациентов с МВ в отчете о результате исследования рекомендуется указывать наличие всех выделенных морфотипов *P.aeruginosa*. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [20].

Наличие мукоидных форм *P.aeruginosa* в респираторном образце настоятельно рекомендуется указывать в отчете о результатах исследования. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [11].
Штаммы *P.aeruginosa* с типичными свойствами (зеленый пигмент, положительный оксидазный тест, рост при 42°С) могут быть идентифицированы только этими тестами, применение тест-систем для фенотипической идентификации не является обязательным. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [21].
Атипичные штаммы *P.aeruginosa* (непигментированные, с замедленной оксидазной реакцией, неподвижные, устойчивые к колистину) рекомендуется идентифицировать с использованием идентификационных тест-систем. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [22].

***Burkholderia cepacia* complex:**
Для повышения вероятности обнаружения *B.cepacia* complex в респираторном образце от пациента с МВ строго рекомендуется использование селективной среды для *B.cepacia* complex. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [8].
Селективные среды для *B. cepacia* complex инкубируют при 35-37°С в обычной атмосфере в течение 7 дней для максимального увеличения чувствительности среды. Чашки с селективной средой должны просматриваться ежедневно. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [9].
О выделении *B.cepacia complex* необходимо сообщать всегда, независимо от количества, обнаруженного в образце. ***Уровень достоверности доказательства 2 (C)*** [23].
Рекомендуется для всех *B. cepacia complex,* идентифицированных фенотипическими методами на тест-системах, провести подтверждающую идентификацию методами молекулярной идентификации (MALDI-TOF MS или молекулярно-генетическими методами). ***Уровень достоверности доказательства 2+(B)*** [11].

***Achromobacter* spp.**
Для культивирования *Achromobacter* spp. рекомендуются такие же питательные среды, какие используют для выделения ***P.aeruginosa. Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [24].
Для выделения *Achromobacter* spp. посевы инкубируют в обычной атмосфере при 35-37°С в течение 48-72 часов. При отсутствии роста инкубацию продлевают до 7 суток при ежедневном просмотре. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [19].
Идентификацию до рода микроорганизмов, относящихся к *Achromobacter* spp. рекомендуется проводить фенотипическими методами на коммерческих тест-системах. Видовую идентификацию рекомендуется проводить молекулярными методами (MALDI-ToF MS или молекулярно-генетическими методами). ***Уровень достоверности доказательства 2+ (C)*** [11].

***Stenotrophomonas maltophilia*:**
Для культивирования *S.maltophilia* рекомендуются такие же питательные среды, какие используют для выделения ***P.aeruginosa. Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [24].
Посевы инкубируют в обычной атмосфере при 35-37°С в течение 48-72 часов. При отсутствии роста инкубацию продлевают до 7 суток при ежедневном просмотре. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [19].
Рекомендуется проводить микроскопию всех видов выросших колоний для дифференциации грамотрицательных палочек от грамположительных палочек и кокков. ***Уровень достоверности доказательства 4 (D)*** [25].
Идентификацию *S.maltophilia* рекомендуется проводить фенотипическими методами с использованием коммерческих тест-систем. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [26].

***Haemophilus influenzae*:**
Для селективного выделения *H.influenzae* из респираторных образцов рекомендуется использование шоколадного агара, содержащего бацитрацин в концентрации 300 мкг/мл. Возможно использование дисков с бацитрацином 10 ЕД. ***Уровень достоверности доказательства 2- (B)*** [27].

Рекомендуется инкубировать шоколадный агар при температуре 35–37°С в атмосфере с повышенным содержанием CO_2 (5–10%) в течение 48 часов с просмотром посевов через 24 часа. ***Уровень достоверности доказательства 3 (C)*** [28].
Идентификацию *H.influenzae* рекомендуется проводить в соответствии с Методическими рекомендациями для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*», 2000 года. ***Уровень достоверности доказательства 2+ (B)2*** [28].

***B.gladioli*, *Ralstonia* spp., *Cupriavidus* spp., *Pandoraea* spp., *Inquilinus* spp. и другие НГОБ, рост которых может быть получен из респираторных образцов от пациентов с МВ:**
На селективных средах для *B.cepacia complex* может быть получен рост других НГОБ. ***Уровень достоверности доказательства 4 (D)*** [29,30,31].
Рекомендуется проводить микроскопию всех видов выросших колоний для дифференциации грамотрицательных палочек от выросших на селективных для *B.cepacia complex* средах грамположительных палочек (*Lactobacillus* spp., сапрофитных представителей порядка *Actinomycetales* видов). ***Уровень достоверности доказательства 4 (D)*** [29,30,31].
Все представители НГОБ, выделенные из респираторных образцов от пациентов с МВ рекомендуется идентифицировать до вида. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [10].
Для идентификации медленно растущих НГОБ рекомендуется отдавать предпочтение тест-системам, у которых имеется возможность продления инкубации дополнительно на 24 часа в случае получения недостаточного для идентификации роста в первые 24 часа инкубации. ***Уровень достоверности доказательства 2- (C)*** [10].
Для идентификации представителей внутри группы *B.cepacia complex*, *Ralstonia* spp., *Pandoraea* spp. и *B.gladioli* не рекомендуется использовать коммерческие тест-системы. ***Уровень достоверности доказательства 2+(B)*** [32,33].
Идентификацию представителей внутри группы *B.cepacia complex*, *Ralstonia* spp., *Pandoraea* spp. и *B.gladioli.* рекомендуется проводить молекулярными методами (MALDI-ToF MS или молекулярно-генетическими методами). ***Уровень достоверности доказательства 2+ (B)*** [11].
На селективных средах для *B.cepacia* complex при рутинном микробиологическом исследовании может наблюдаться рост быстрорастущих НТМБ (наиболее часто *M.abscessus*), что требует проведения идентификации молекулярными методами (MALDI-ToF MS или молекулярно-генетическими методами). ***Уровень достоверности доказательства 4(D)*** [11].
При выделении из респираторных образцов быстрорастущих НТМБ , рекомендуется направлять штаммы в микробиологическую лабораторию экспертного уровня для определения чувствительности к антибактериальным препаратам.

Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ:
S.aureus обладает природной устойчивостью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/ колистину, налидиксовой кислоте и цефтазидиму. ***Уровень достоверности доказательства 1 (A)*** [17].
Все НГОБ обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, цефалоспоринам первого и второго поколения, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду. ***Уровень достоверности доказательства 1 (A)*** [17].
P.aeruginosa природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановая кислоте, цефазолину, цефалексину, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму, цефтриаксону, эртапенему, хлорамфениколу, канамицину, неомицину, триметоприму, тетрациклину, тигециклину. ***Уровень достоверности доказательства 1 (A)*** [17].
Achromobacter xylosoxydans природно устойчив к ампициллину, цефазолину, цефалексину, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму, цефтриаксону, эртапенему. ***Уровень достоверности доказательства 1 (A)*** [17].
***B.cepacia* complex** природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановой кислоте, ампициллин/сульбактаму, тикарциллину*, пиперациллину*, тикарциллин/клавулановой кислоте,

пиперациллин/тазобактаму*, цефазолину, цефалексину, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму, цефтриаксону, азтреонаму*, эртапенему, ципрофлоксацину*, хлорамфениколу*, **аминогликозидам**, триметоприму, фосфомицину, полимиксину В/ колистину. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Но может быть чувствительна к триметоприм/сульфаметоксазолу.
**Смотри раздел по терапии.*
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. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Haemophilus influenzae природно устойчива к гликопептидам, лингозамидам, даптомицину, линезолиду, фузидовой кислоте, стрептограмину. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам
Существуют критерии интерпретации результатов определения чувствительности для *S.aureus,* микроорганизмов порядка *Enterobacterales, P.aeruginosa, H.influenzae, S.pneumoniae* (пограничные значения МПК (мг/л) и диаметры зон подавления роста (мм) АМП). ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
При оценке чувствительности *S.aureus*, в первую очередь необходимо тестировать препараты, имеющие основное клиническое значение: β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды и гликопептиды. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Определение чувствительности к цефокситину является обязательным в качестве скрининга MRSA. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (В)*** [17].
Выбор метода изучения чувствительности микроба зависит от морфологических особенностей изолята. Например, для изучения чувствительности мукоидных *P.aeruginosa* рекомендуется использование только диско-диффузионного метода. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [34,35].
Изучение чувствительности необходимо проводить для каждого морфотипа каждого вида микробов. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [36].
Для определения чувствительности микроорганизмов к колистину нельзя использовать диско-диффузионный метод. Необходимо определение МПК колистина только методом микроразведений в бульоне (метод градиента концентраций неприемлем). ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Общепринятое определение чувствительности *P.aeruginosa* к тобрамицину не предсказывает эффективности ингаляционной терапии. Если у пациента предполагается применение ингаляционных форм тобрамицина), требуется определение МПК в значениях, превышающих величины референтых концентраций, достижимых в плазме крови. При создании очень высоких концентраций возможно воздействие на формально устойчивые к препарату штаммы *P.aeruginosa.* ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [37].
Для ингаляционных форм тобрамицина и азтреонама наряду с определением степени чувствительности *P.aeuginosa* (чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные) рекомендуется определять значение МПК. ***Уровень достоверности доказательства 2+ (В)*** [37].
В настоящее время EUCAST не рекомендует проводить рутинное определение чувствительности для представителей *B. cepacia* complex. ***Уровень достоверности доказательства 1+ (А)*** [17].
В случае необходимости определения чувствительности *B.cepacia* complex рекомендуется использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI. ***Уровень достоверности доказательства 2- (С)*** [38].
Не определены критерии интерпретации результатов определения чувствительности для других важных микроорганизмов при МВ, таких как *Achromobacter* spp. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].

Для *S.maltophilia* пограничные значения EUCAST установлены только для триметоприма/сульфаметоксазола. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Не представлены критерии интерпретации для многих представителей НГОБ – *Ralstonia pickettii, Pandoraea* spp., *Inquilinus limosus, Cupriavidus* spp. ***Уровень достоверности доказательства 1 (А)*** [17].
Чувствительность *Burkholderia gladioli, Ralstonia* spp., *Pandoraea* spp., *Cupriavidus* spp. и *Inquilinus* spp. рекомендуется определять МПК при необходимости в каждом конкретном случае. ***Уровень достоверности доказательства 3 (С)*** [135].
Несмотря на относительно низкий уровень распространения β-лактамаз у штаммов *H.influenzae* рекомендуется проводить их определение. ***Уровень достоверности доказательства 2- (В)*** [40].
При повторных выделениях из респираторных образцов грибов рода *Aspergillus* на фоне длительной противогрибковой терапии, рекомендуется направлять штаммы Aspergillus spp. в микологическую лабораторию экспертного уровня для определения чувствительности к антимикотикам. ***Уровень достоверности доказательства 2- (С)*** [41,42].

Оценка выделенных микроорганизмов:
Целесообразно ранжировать микроорганизмы по их клиническому значению на три группы:
1. Бактерии, имеющие доказанное клиническое значение в развитии легочной инфекции при МВ, подтвержденное многочисленными клиническими исследованиями, а также многолетним опытом наблюдения за пациентами с МВ:
1.1. выделенные из нижних дыхательных путей в любом количестве
1.2. выделенные из нижних дыхательных путей в монокультуре и в высоком титре, подтвержденное клиническими наблюдениями за пациентами.
2. Бактерии, роль которых в легочной патологии при МВ неизвестна ввиду отсутствия данных по наблюдению за пациентами во всем мире
3. Микроорганизмы, не имеющие клинического значения в развитии легочной патологии при МВ и являющиеся представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, а также микроорганизмы, выделяемые из окружающей среды.
Принадлежность выделенных микроорганизмов к группе необходимо указывать в комментариях к результату исследования.
1-я группа микроорганизмов – бактерии, имеющие доказанное клиническое значение в развитии легочной инфекции при МВ, и требующие определения чувствительности к антимикробным препаратам у всех выделенных морфотипов, вне зависимости от титра:
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophillus influenzae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia* complex
- *Achromobacter* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Другие НГОБ требующие определения чувствительно к антимикробным препаратам методом МПК при необходимости:
- *Burkholderia gladioli*
- *Inquilinus* spp.
- *Ralstonia* spp.
- *Cupriavidus* spp.
- *Pandoraea* spp.

Бактерии, имеющие доказанное клиническое значение в развитии легочной инфекции в случае выделения из нижних дыхательных путей в монокультуре и в высоком титре ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) и требующие определения чувствительности к антимикробным препаратам:
- Представители порядка *Enterobacterales* (*Escherichia coli, Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp. *Pantoea* spp. *Proteus* spp. и прочие)

- *S.pneumoniae.*

2-я группа микроорганизмов – бактерии, роль которых в развитии легочной патологии при МВ возможна, но не установлена ввиду отсутствия данных по наблюдению за пациентами во всем мире и требующие определения чувствительности при необходимости:

- *Pseudomonas* spp. (кроме *P.aeruginosa*)
- *Acinetobacter* spp.
- *Commamonas* spp.
- *Schewanella* spp.
- *Chryseobacterium* spp.
- *Sphingobacterium* spp.
- *Flavobacterium* spp.
- *Brevundimonas* spp.
- *Ochrobacter* spp.
- *Delftia* spp.
- *Arthrobacter* spp.
- *Deitzia* spp.
- *Rhizobium* spp.
- *Sphingomonas* spp.
- *Pseudoxantomonas* spp.
- *Nocardia* spp.
- *Gordonia* spp.

3-я группа микроорганизмов – бактерии, не имеющие клинического значения в развитии легочной патологии при МВ и являющиеся представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, а также микроорганизмы, выделяемые из окружающей среды. Определение чувствительности к антимикробным препаратам не проводится:

- *Staphylococcus* spp. (кроме *S.aureus*)
- *Streptococcus* spp. (кроме *S.pneumoniae*)
- *Gemella* spp.
- *Corynebacterium* spp.
- *Rothia* spp.
- *Kocuria* spp.
- *Micrococcus* spp.
- *Neisseria* spp.
- *Moraxella* spp. (кроме *M.catarrhalis*)
- *Haemophillus* spp. (кроме *H.influenzae*)
- *Actinomyces* spp.
- *Bacillus* spp.

В случае выделения микроорганизма, не описанного в группах в результате исследования следует привести минимальную информацию о его таксономическом положении и возможном участии в патологических процессах у человека.

Отчеты о результатах:

Содержание отчета

В лабораторном отчете должна содержаться информация, которая касается ненадлежащего качества доставленных образцов:

- замечания о качестве пробы, которые могут компрометировать результаты исследования;
- замечания относительно пригодности пробы в отношении критериев приема или отказа респираторных образцов.

Отчет о микробиологическом исследовании должен содержать:

- ясное, недвусмысленное указание на проведенное исследование;
- наименование лаборатории, которая представляет отчет;

- однозначную идентификацию пациента;
- дату и время взятия первичной пробы, если эти данные известны и существенны для оказания помощи пациенту;
- тип первичного образца;
- результаты исследования, выраженные в единицах СИ или в единицах, сопоставимых с единицами СИ, или в других приемлемых единицах;
- иные комментарии, предостережения или пояснения: сообщения в виде экспертных правил и заключений;
- идентификацию лица (лиц), проводящего исследование и уполномоченного выдавать отчеты;
- дату и время выдачи отчета.

В лаборатории должна быть разработана документированная процедура выдачи результатов исследований, включающая указания о том, кто может выдавать результаты и кому.

1. Процедура должна обеспечивать соблюдение следующих условий:

- в случае, когда полученная первичная проба непригодна или может привести к неверному результату;
- в случае, когда результаты исследования оказались в интервалах «тревожный» – первый высев *P.aeruginosa*, выделение в образцах нижних дыхательных путей мукоидных штаммов *P.aeruginosa*, первичное выделение MRSA, выделение бактерий группы *B.cepacia* complex:

a. немедленно извещается врач (или другой уполномоченный медицинский работник);

b. ведутся записи о предпринятых действиях, дате документа, времени, ответственном сотруднике лаборатории, лице, которому передано сообщение, переданных результатах исследования и любых затруднениях, перечисленных в уведомлении.

2. Результаты должны быть понятно написаны и сообщены лицу, уполномоченному получать и использовать полученную информацию.

3. В случае, когда результаты переданы в порядке промежуточного отчета, должен быть направлен и окончательный отчет.

4. В случае необходимости в лаборатории должен быть разработан порядок передачи результатов исследования по телефону. Результаты, переданные устно, должны затем быть переданы в письменной форме. Должна проводится регистрация всех отчетов, переданных в устной форме.

Сообщение о выделенных микроорганизмах:

Если на питательных средах рост микрофлоры не наблюдался за все время наблюдения, рекомендуется сообщать об отсутствии роста микрофлоры в доставленном образце.

Все выделенные микроорганизмы перечисляются в результате анализа по группам. Принадлежность выделенных микроорганизмов к группе необходимо указывать в комментариях к результату исследования.

Поскольку все больше и больше различных родов бактерий выделяется из нижних дыхательных путей больных МВ, микробиологам рекомендуется быть готовыми объяснять значение выделения новых таксонов (*R.pickettii*, *Pandoreae* spp., *Cupriavidus respiraculi*, *Inquilinus limosus* и др).

Для НГОБ, устойчивых к колистину, отправленных на реидентификацию в результате исследования добавить примечание: «***Выделенный штамм XXX отправлен для молекулярной идентификации***».

При невозможности отправить культуру для идентификации молекулярными методами рекомендуется сообщить о выделенном микроорганизме: «***Выделена неидентифицированная грамотрицательная неферментирующая палочка, устойчивая к колистину***».

При невозможности идентифицировать полученные культуры микромицетов (за исключением грибов рода *Candida)* рекомендуется направлять их в микологическую лабораторию экспертного уровня. ***Уровень достоверности доказательства 3 (D).***

Сообщение о чувствительности выделенных микроорганизмов:

При интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов рекомендуется указывать стандарт и год издания, по которому проводилось исследование (Клинические Рекомен-

дации, EUCAST, CLSI).
Рекомендуется указывать степень чувствительности или устойчивости в общепринятых обозначениях: Ч, УР, Р (Ч – чувствительный, УР - умеренно резистентный, Р - резистентный) или в международных обозначениях S I R (S – чувствительный, I – умеренно устойчивый, R – устойчивый), а при определении МПК – значения МПК в мг/л с интерпретацией в степень чувствительности (Ч УР Р или S I R).
S – чувствительный микроорганизм, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха при использовании стандартного режима дозирования препарата;
I – умеренно устойчивый, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха при повышенном режиме дозирования с корректировкой режима дозирования или его концентрации в очаге инфекции.
R – устойчивый микроорганизм, когда существует высокая вероятность терапевтической неудачи, даже при повышенном режиме дозирования антимикробного препарата.
Результаты по определению лекарственной чувствительности медленнорастущих и быстрорастущих НТМБ выдаются на основе определения минимальных ингибирующих концентраций препаратов.

Интерпретация результатов микробиологического исследования:
Интерпретация результатов микробиологического исследования, отделяемого нижних дыхательных путей при бронхолегочных инфекциях у пациентов с МВ представляет собой определенные трудности.
Результаты исследования мазков из задней стенки глотки имеют разную ценность по сравнению с результатами исследования мокроты. Так, у детей младшего возраста отсутствие *P.aeruginosa* и других НГОБ в мазках из зева, взятых тампоном, не означает, что они не присутствуют в нижних дыхательных путях.
Отсутствие ведущих патогенов в мокроте и в глубоких мазках с задней стенки глотки является благоприятным предиктором их отсутствия в нижних отделах дыхательных путей. Выделение микроорганизмов 1-й группы из респираторных образцов от больных МВ рекомендуется всегда считать клинически значимым.
Выделение *B. cepacia* complex должно расцениваться как опасное для больных МВ, так как пациенты с микроорганизмами этой группы должны рассматриваться отдельно от группы с *B. cepacia*-отрицательными пациентами с МВ, как с медицинской, так и с социальной точки зрения. Точная идентификация этого комплекса бактерий очень важна для пациентов с МВ, особенно в свете того факта, что нет точных доказательств, что микроорганизмы, с которыми наиболее часто ошибочно идентифицируют *B.cepacia* complex: *B.gladioli, R.pickettii, Pandoreae* spp. – играют значительную роль в течении хронической респираторной инфекции при МВ.
Выделение микроорганизмов 3 группы из мокроты и орофарингеальных респираторных образцов, полученных после откашливания, требует фиксации в результате исследования с комментарием «клинически не значим», «нормальная микрофлора» и/или «микрофлора объектов окружающей среды» и не требует назначения антибактериальной терапии. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам не рекомендуется.

Список литературы:

1. M. Pihet, J. Carrere, B. Cimon, D. Chabasse, L. Delhaes, F. Symoens, J. P. Bouchara. 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.
2. John J. LiPuma et al. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis 2010, M. Pihet, J. Carrere, B. Cimon, D. Chabasse, L. Delhaes, F. Symoens, J. P. Bouchara. 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.
3. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiologya J. Michael Miller, Matthew J. Binnicker, Sheldon Campbell at all/. Clinical Infectious Diseases,2018; 32-33.
4. Cumitechs should be cited as follows, e.g.: 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
5. Kabra SK, Alok A, Kapil A, Aggarwal G, Kabra M, Lodha R et al. Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis? *Indian J Pediatr* 2004; 71: 21-23.
6. Jung A, Kleinau I, Schonian G, Bauernfiend A, Chen C, Griese M, Doring G, Gobel U, Wahn U, Paul K. Sequential genotyping of Pseudomonas aeruginosa from upper and lower airways of cystic fibrosis patients *Eur Respir J* 2002; 20: 1457-1463.
7. 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.
8. 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.
9. Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb AK, Redmond AOB, Crowe M, Murphy PG, Peacock S, Elborn JS. Improved cultural detection of Burkholderia cepacia from sputum in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 803-805.
10. 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.
11. 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.
12. European manual of clinical microbiology – 1st edition / editors Cornaglia G., Courcoul R., Herrmann J.-L., Kahlmeter G., Peigue – Lafeuille H., Vila J. – 2012; 163-169
13. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in healthcare facilities. J Hosp Infect 2006; 63, Suppl 11: S1–S44.
14. Flayhart D, Lema C, Borek A, Carroll KC. Comparison of the BBL CHROMagar Staph aureus agar medium to conventional media for detection of Staphylococcus aureus in respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3566-69.
15. Пункт 3.1.3
16. Sharp SE, Searcy C. Comparison of mannitol salt agar and blood agar plates for identification and susceptibility testing of Staphylococcus aureus in specimens from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4545-4546.
17. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Клинические рекомендации, 2018).
18. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Infect Control and Hosp Epidemiol 2003; 24, Suppl 5: S6–S52.
19. Laine L, Perry JD, Lee J, Oliver M, James AL, De La Foata C, Halimi D, Orenga S, Galloway A, Gould FK. A novel chromogenic medium for isolation of Pseudomonas aeruginosa from the sputa of cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8: 143-149.

20. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group 2010 p. 29-31.
21. С.В. Поликарпова, С.В. Жилина, Н.В. Пивкина, О.Г. Тимофеева Особенности микробиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом. Справочник заведующего КДЛ, 2017 №1: с. 70-79; №2: с. 17-24.
22. 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.
23. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2004;17:57-71.
24. Henry, D., M. Campbell, C. McGimpsey, A. Clarke, L. Louden, J. L. Burns, M. H. Roe, P. Vandamme, and D. Speert. 1999. Comparison of isolation media for recovery of Burkholderia cepacia complex from respiratory secretion of patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 37:1004–1007.
25. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group 2010 p. 29-31
26. Kiska, D. L., M. C. Jones, J. A. Carraciolo, B. Eskridge, M. Jordan, S. Miller, D. Hughes, N. King, and P. H. Gilligan. 1996. Accuracy of four commercial systems for identification of Burkholderia cepacia and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 34:886–891.
27. Smith A, Baker M. Cefsulodin chocolate blood agar: a selective medium for the recovery of Haemophilus influenzae from the respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 1997; 46: 883-885.
28. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Методические рекомендации для микробиологов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия том 2, №2, 2000, стр. 93-109.
29. Lynne S. Garcia. Editor in chief, original and second editions, / editor in chief Henry D. Isenberg Clinical microbiology procedures handbook—2nd ed. update) ASM Press American Society for Microbiology 2007; 311-320.
30. JE Foweraker, S Jalili, V Athithan, D Grogono, MC Curran, RA Floto. New Approaches To The Culture Of Mycobacterium Abscessus Complex From Patients With Cystic Fibrosis Thorax 2015; 70. 180.
31. Peter H. Gilligan Infections in Patients with Cystic Fibrosis Clinics in Laboratory Medicine, Volume 34, Issue 2, Pages 197-217.
32. Joyanes P, del Carmen Conejo M, Martinez-Martinez L, Perea EJ. Evaluation of the VITEK 2 system for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting Gram-negative rods frequently isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3247-3253.
33. Snyder JW, Munier GK, Johnson CL. Direct comparison of the BD phoenix system with the MicroScan WalkAway system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative Gram-negative organisms. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2327-2333.
34. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Larone D, Krzewinski J, Liu Z, Marshall SA, Jones RN. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1818-22.
35. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, Marshall SA, Jones RN. 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* 2001; 39: 257-260.
36. 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.
37. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting Pseudomonas aeruginosa susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-4485.
38. 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.

39. Sader, H. S., and R. N. Jones. 2005. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric gram-negative bacilli. *Int. J. Antimicrob. Agents* 25: 95–109.
40. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС О.В. Сивая1, Р.С. Козлов1, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик, Л.К. Катосова, Л.В. Гудкова. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014, Том 16, № 1 стр. 57-69.
41. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between in vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo clinical outcome of Aspergillus fumigatus infection. European Respiratory Journal 2016 47: 45.
42. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik J-A, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008, 46: 327-360.

5. Терапия муковисцидоза

5.1. Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия при муковисцидозе

При МВ важно соблюдать последовательность этапов ингаляционной терапии, которую часто проводят в комплексе с кинезитерапией [1, 5]: на первом этапе – ингаляции с бронхолитиками при необходимости с целью максимально увеличить просвет бронхов для адекватной вентиляции легких и удаления мокроты из бронхиального дерева; на втором – ингаляции с муколитиками (они могут выполняться сразу после ингаляций бронхолитиков) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия; на третьем – кинезитерапия (комплекс дыхательных упражнений) с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей; на четвертом – ингаляции с антибиотиком через компрессионный ингалятор или в форме порошка через специальное устройство (по показаниям); на пятом этапе возможна ингаляция глюкокортикоидов (по показаниям).

Бронходилатационная терапия

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению бронхолегочных структур. В ответ на воспаление стенки бронхов утолщаются, в них увеличивается число гладкомышечных клеток, причем в большей степени это выражено в периферических дыхательных путях [6]. Респираторная аллергия у больных МВ встречается в 48–60% случаев [6], а бронхиальная астма – у 1/3 больных [7].

Бронходилататоры у детей с МВ следует применять только по потребности. Ингаляционные β_2-агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма при обострении астмы, обструктивном бронхите. Частая потребность в них (более 3–4 р/сут) является признаком недостаточного контроля над заболеванием и диктует необходимость исключения бронхиальной астмы. Использовать β_2-агонисты быстрого действия (сальбутамол, фенотерол) лучше через спейсер большого объема (у детей раннего возраста используется лицевая маска). При тяжелом приступе, остром бронхоспазме и в первые годы жизни предпочтение отдают небулайзерной терапии. Используют растворы β_2-агонистов быстрого действия – сальбутамола, фенотерола, комбинированные препараты – β_2-адреномиметики в сочетании с М-холиноблокаторами, которые позволяют усилить бронхорасширяющее действие и существенно уменьшить суммарную дозу β_2-адреномиметиков (ипратропия бромид и фенотерола гидробромид; ипратропия бромид и сальбутамола сульфат) [8]. Препараты применяют для ингаляций в возрастных дозировках, добавляя 1,5–2,0 мл физиологического раствора натрия хлорида (NaCl 0,9%). Эффективность антихолинергических препаратов ипратропия бромида при МВ не доказана. Действие при МВ тиотропия бромида – преимущественного блокатора M_3-холинорецепторов – продолжает изучаться, но доказательная база по нему также отсутствует.

При сохраняющихся эпизодах затрудненного дыхания (одышки, удушья) в течение суток и пробуждениях в ночные и предутренние часы предпочтение отдают комбинированным препаратам, которые предназначены для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов [9]. Согласно предложению FDA (Food and Drug Administration, 2013), детям и подросткам, которые нуждаются в добавлении β_2-агонистов длительного действия к терапии ингаляционными глюкокортикоидами, следует назначать только препараты с фиксированной комбинацией, содержащие и ингаляционный глюкокортикоид, и β_2-агонист длительного действия, для обеспечения комплаентности с применением обоих препаратов (аэрозольные дозированные или порошковые ингаляторы), например, беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказон/формотерол, флутиказон/салметерол и мометазон/формотерол) [9, 10, 11]. Рациональность таких комбинаций связана с комплементарностью действия компонентов. Глюкокортикоиды снижают десенситизацию и толерантность β_2-рецепторов, повышают интенсивность их синтеза в слизистой оболочке дыхательных путей. Пролонгированные β_2-агонисты стимулируют неактивный глюкокортикоидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероид-зависимой активации [12–14].

У детей раннего возраста используют комбинацию флутиказона и салметерола. У детей старше 12 лет может применяться комбинация будесонида и пролонгированного бронхолитика формотерола [9, 15, 16].

Ингаляционные глюкокортикоиды

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикоиды. Их дозы зависят от возраста и тяжести течения заболевания; препараты могут использоваться длительно (Global Initiative For Asthma, GINA, www.ginasthma.com) [9]. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказона пропионат, будесонид, флунизолид. Если симптомы обострения не купируются, доза гормона временно может быть удвоена. Побочное действие ингаляционных глюкокортикоидов по сравнению с пероральными минимально, оно может проявляться при длительном использовании в дозах более 1000–1500 мкг/сут [4, 15, 16].

Суспензия будесонида для небулайзерной терапии у детей – один из наиболее изученных препаратов [13, 14, 15]. В настоящее время опубликованы результаты более 15-ти рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности данного препарата у детей в возрасте от 3 мес. до 18 лет при бронхиальной обструкции разной степени тяжести [13, 15, 17].

Муколитическая терапия

Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ. Большая часть изменений в легких может быть результатом воспаления, развивающегося вторично вследствие высвобождения нейтрофилами в дыхательных путях протеолитических ферментов. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое число нейтрофилов и повышенную концентрацию свободной нейтрофильной эластазы, ДНК и интерлейкина-8 уже в раннем возрасте [1, 4, 7]. Препараты, обладающие муколитическим действием, разжижают секрет верхних и нижних дыхательных путей и тем самым снижают его вязкость. Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Общим правилом муколитической терапии являются достаточная гидратация больного и обязательное проведение кинезитерапии. Проведение муколитической терапии должно контролироваться врачом, особенно у детей младшего возраста, больных со сниженным кашлевым рефлексом и нарушениями экспекторации другого генеза – во избежание ухудшения функции внешнего дыхания. Одновременное применение препаратов, подавляющих кашель, противопоказано [1, 2].

Дорназа альфа (Пульмозим) – препарат для ингаляций – является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, и ее назначают всем больным со смешанной и респираторной формой МВ независимо от показаний функции внешнего дыхания и возраста, в т.ч. пациентам без клинических проявлений болезни. Следует применять с осторожностью у тяжелых больных (ФЖЕЛ менее 40% от нормы) [1, 4, 18]. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержимому 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 р/сут. У некоторых больных при тяжелом течении лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 р/сут. Сообщается о возможности эндобронхиального введения препарата [18, 19]. Дорназу альфа также можно вводить при помощи джет-небулайзера/компрессора многоразового пользования, возможно применение меш-ингаляторов [20]. Дорназа альфа – фермент, который быстро разрушается и теряет свои свойства при нарушении инструкции по медицинскому применению. Важно помнить, что препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера [4, 5, 18].

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа улучшает функцию легких у больных МВ как в краткосрочных, так и в длительных наблюдениях [21].

В некоторых исследованиях отмечено снижение частоты обострений и улучшение вентиляции легких [22, 23]. Длительное применение препарата ассоциировано со снижением скорости уменьшения ОФВ1 [24]. Сообщается об успешном лечении синуситов у больных муковисцидозом с дорназой альфа с использованием ингалятора Pari sinus [25]. Следует подчеркнуть, что для препарата наряду с муколитическими также характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства, которые обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и интерлейкина-8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и интерлейкина-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, влияния на биопленки мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [22, 23]. Исходя из анализа данных 12 740 пациентов регистра США (1996–2008 гг.), 2538 случаев смерти пациентов в течение 6 лет наблюдений, был сделан вывод, что ингаляции с дорназой альфа сокращают смертность на 15% [26].

Развития существенных нежелательных явлений при лечении дорназой альфа не отмечено. Возможно появление фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [1]. При крупномасштабном эпидемиологическом исследовании пациентов, включенных в регистр больных МВ и получавших лечение дорназой альфа, установлено, что потенциально серьезные нежелательные явления имели место у 26 (0,38%) больных из 6829, причем дети младшего возраста (младше 5 лет) переносили ингаляции с дорназой альфа так же хорошо, как и более старшие [21].

Таким образом, дорназа альфа – муколитический препарат, который действует на все три звена «порочного круга» МВ – обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [1, 5, 24].

Муколитики других групп

Гипертонический раствор NaCl

В настоящее время при МВ используют также ингаляции 3–7% раствора NaCl. Повышение концентрации соли в бронхиальном секрете приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта [30]. Систематический обзор, посвященный этому вопросу, показывает, что, по данным краткосрочных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных МВ по сравнению с контрольной группой [30, 31]. При таком подходе к лечению отмечается не только положительная динамика функции внешнего дыхания у пациентов, но и высокая вариабельность результатов и значительная (до 30%) частота развития нежелательных явлений в виде кашля и бронхоспазма. При появлении побочных эффектов рекомендуется применять бронходилататоры и снижать концентрацию раствора до 3-5% [1, 4]. В целом исследователи относят раствор к группе со значительной востребованностью и уровнем доказательности В (Раздел 11 «Уровень убедительности доказательств...»).

Для улучшения комплаенса при использовании гипертонического раствора в оптимальной терапевтической концентрации – 7% – исследовались в том числе различные добавки, в частности гиалуроновая кислота (ГК) – полисахарид, присутствующий в тканях человека. Гиалуроновая кислота, компонент внеклеточного матрикса, является высокомолекулярным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Интересные исследования по применению ГК были проведены не только при муковисцидозе, но и при астме, и при эмфиземе легких [43, 44, 45]. Учеными было показано, что ГК блокирует возникновение бронхоспазма, вызываемого нейтрофильной эластазой [46], а также что ГК, регулируя баланс жидкости в интерстиции легких, облегчает вентиляцию и газообмен. Кроме того, вдыхание 7% гипертонического раствора, в который был добавлен 0,1% раствор гиалуроната натрия, оказалось значительно приятнее по вкусу, чем без гиалуроната натрия [47, 48]. Наличие 0,1% гиалуроната натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия гипертонического раствора. Благодаря хорошей переносимости лечение может быть максимально длительным и комфортным. В Российской Федерации 7% гипертонический раствор в сочетании с 0,1% гиалуроната натрия зарегистрирован в 2015 г. (Гианеб, производство «Кьези Фармацевтичи С.п.А.», Италия). Ингалировать по

одному флакону (5 мл) два раза в день или соответственно предписанию врача. Лечение можно начать с меньшего количества препарата и увеличивать дозу постепенно. По результатам первого российского наблюдательного исследования применения Гианеба в составе комплексной терапии больных муковисцидозом сделаны следующие выводы:

1) отмечена лучшая переносимость терапии в сравнении с 7%-ным ГР NaCl;

2) при использовании Гианеба в течение 1 мес. снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа;

3) при продлении лечения до 2 мес. переносимость лечения улучшается, а ОФВ1 достоверно увеличивается.

Маннитол – Бронхитол-Фармаксис («Фармаксис Лтд.», Австралия) является мукоактивным лекарственным средством из группы гиперосмолярных препаратов или регидратантов. При его воздействии увеличивается водная составляющая бронхиального секрета, компенсируя дефект хлорных каналов, обусловленный геном CFTR. Это приводит к улучшению удаления мокроты, значительному повышению показателей легочных функций и снижению частоты бронхолегочных обострений [1, 4, 32].

Показано, что сухой порошок для ингаляций Маннитол достоверно эффективно улучшает функцию легких у пациентов независимо от использования базовой терапии дорназой альфа, возраста и тяжести клинического течения заболевания [32]. Маннитол по сравнению с терапией дорназой альфа и гипертоническим раствором NaCl имеет ряд технических преимуществ, влияющих на приверженность пациентов к терапии. Время проведения процедуры по сравнению с терапией сравнения дорназой альфа сокращается с 20 до 5 минут [32].

Международные, мультицентровые исследования последних лет, продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность препарата, как у взрослых, так и у детей 6 лет и старше (В – уровень доказательности). В настоящее время препарат Бронхитол-Фармаксис зарегистрирован в Российской Федерации и внесен списки ЖНВЛП. Бронхитол-Фармаксис показан для лечения муковисцидоза в дополнение к применению дорназы альфа, а также у пациентов, не переносящих или не реагирующих на дорназу альфа. В частности, у взрослых пациентов, чья функция легких быстро ухудшается (снижение ОФВ1 на 2% и более в год), а другие осмотические препараты не подходят (https://www.nice.org.uk/guidance/ng78). Рекомендуемая дозировка препарата Бронхитол-Фармаксис составляет 400 мг (10 капсул 40 мг с помощью ингалятора) 2 раза в день. Каждая капсула обеспечивает дозу около 32 мг. Дозы должны приниматься утром и вечером за 2-3 часа до сна. За 5-15 минут до приема препарата Бронхитол-Фармаксис пациент должен получить бронхолитический препарат [1, 4, 32]

N-ацетилцистеин применяют в клинической практике для снижения вязкости бронхиального и назального секретов. Действие ацетилцистеина связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи.

Фармакокинетика препарата зависит от пути введения. При ингаляционном введении он способствует снижению вязкости секрета, при приеме внутрь эффект может быть незначительным из-за низкой биодоступности препарата. Несмотря на длительную практику применения ацетилцистеина, существуют предположения о его недостаточной эффективности, особенно при длительном применении, поскольку действие ацетилцистеина приводит к выборочной деполимеризации муцина и не затрагивает структуры ДНК и F-актина [1, 27, 28]. Однако в последние годы применение препарата в качестве муколитического средства ограничено ввиду высокого риска развития нежелательных явлений и не рекомендуется за рубежом в качестве ингаляционной терапии при МВ [29]. Однако широко обсуждается его роль в ликвидации биопленок в развитии хронических и рецидивирующих инфекций, вызванных грамотрицательными антибиотикорезистентными бактериями. АЦЦ также снижает риск ототоксичности, обусловленной аминогликозидами.

Амброксол активирует движение ресничек эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт, стимулирует образование бронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения структуры мукополисахаридов. Стимулирует продукцию сурфактанта, повышая интенсивность его синтеза, секреции и затормаживая его распад, что препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорга-

низмов. У Амброксола имеются противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Следует учитывать, что заметный клинический эффект при пероральном применении Амброксола наблюдается не ранее чем через 4–6 сут применения [33]. У больных МВ препарат используют как муколитическое средство и в качестве стимулятора синтеза сурфактанта [1, 2]. Контролируемых исследований эффективности Амброксола у больных МВ не опубликовано, в связи с чем он не рекомендован за рубежом при МВ [29].

Соответствие использования ингаляционной терапии при муковисцидозе критериям доказательной медицины

В многочисленных исследованиях было показано, что наибольший муколитический эффект отмечается при лечении дорназой альфа (А). В последние годы также была продемонстрирована высокая достоверность эффективности и безопасности использования маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида (В). Зафиксирован бронхолитический эффект применения β-адреномиметиков на фоне обструкции при МВ (В). Для других муколитиков рекомендации с высоким уровнем доказательности отсутствуют [29].

Способы ингаляционной терапии

В настоящее время обсуждается возможность совместного введения препаратов при проведении ингаляций, что сократит время процедуры и увеличит комплаентность больных [34, 36]. Идея крайне заманчивая, однако использовать в клинической практике эти рекомендации рано, т.к. исследований *in vivo* по большинству препаратов не проводилось.

При назначении ингаляционных препаратов следует уделять внимание выбору средств доставки аэрозоля и технике проведения ингаляций, при этом необходимо учитывать вероятные побочные эффекты при применении тех или иных устройств (Табл. 1).

Таблица 1. Вероятные побочные эффекты при проведении ингаляционной терапии

Вероятные побочные эффекты	**ДАИ**	**ДАИ + спейсер**	**ДПИ**	**НИ**
Неприятный вкус медикамента	+	±	+	–
Сухость во рту	+	+	+	–
Осиплость голоса	+	±	+	–
Грибковые поражения слизистой	+	±	+	–
Передозировка при неправильном использовании	+	+	+	–
Гипервентиляция	–	±	–	±

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, НИ – небулайзерный ингалятор

Наиболее распространены дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. В зависимости от возраста пациента могут быть использованы различные способы ингаляционной терапии, улучшающие доставку препарата в легкие. Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата – одна из самых важных при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов. Не все дети бывают в состоянии правильно освоить этот дыхательный маневр, поэтому для оптимизации осаждения медикамента применяют распределяющее устройство – спейсер [35].

Спейсер – это специальная камера, которая служит промежуточным резервуаром для аэрозоля лекарства и облегчает применение ингаляторов. При этом лекарство из баллончика ингалятора сначала поступает в спейсер, а затем уже вдыхается пациентом. Спейсер может использоваться с маской или мундштуком.

К современным способам доставки лекарственных средств относится небулайзер, преобразующий жидкую форму медикамента (раствор, суспензия) в аэрозоль с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором или пьезоэлементом [36]. При небулизации образуются частицы аэрозоля, содержащие молекулы медикамента. Важную роль в процессе ингаляции играют частицы менее 5 мкм, т.н. респирабельная фракция аэрозоля, которая осаждается в мелких бронхах и бронхиолах. У большинства небулайзеров респирабельная фракция составляет не менее 60% от произведенного аэрозоля [37, 38]. Для небулайзерной ингаляционной терапии допускается использование микстур медикаментов с учетом физико-химических свойств, совместимости препаратов и соответствующих рекомендаций производителей.

К основным преимуществам небулайзерных ингаляций можно отнести:

- дополнительное увлажнение слизистой оболочки дыхательных путей;
- возможность смешивать лекарственные препараты;
- простоту проведения процедуры – нет необходимости в координации дыхания;
- возможность комбинировать ингаляцию с физиотерапией.

Одним из важных факторов для достижения оптимальной периферической депозиции аэрозоля лекарственного средства при небулайзерной терапии и уменьшения его осаждения в ротоглотке является снижение скорости инспираторного потока. Этого можно достичь путем применения небулайзеров с опцией контроля мощности вдоха, ограничивающей мощность вдоха пациента до уровня не более 30 л/мин [39].

Применение низкопоточных компрессоров (6 л/мин) с небулайзерами с регулируемой подачей аэрозоля способствует снижению потерь препарата – рассеивания в окружающей среде – и повышает эффективность терапии.

Небулайзерная ингаляция может проводиться в постоянном или интервальном режиме с использованием прерывателя воздушного потока. Это не только позволяет исключить потери медикамента, но и дает возможность сочетать ингаляцию с приемами кинезитерапии или устройством осцилляторного положительного сопротивления на выдохе (флаттером).

Существуют небулайзерные устройства с повышенной до 90% долей респирабельной фракции, предназначенные для пациентов с малым объемом дыхательных путей. В некоторых случаях требуется доставка аэрозоля в верхние отделы респираторного тракта. При этом применяют распылители, в основном продуцирующие крупнодисперсный аэрозоль с размером частиц 8–12 мкм. Можно использовать специальный прибор с пульсирующей подачей аэрозоля для доставки медикамента в придаточные пазухи носа [25, 40, 41].

Небулайзерная терапия может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (после обучения пациентов или их родителей) и является предпочтительным методом ингаляционной терапии для детей раннего возраста. Одновременно с небулайзерной ингаляцией в целях улучшения мобилизации бронхиального секрета можно использовать устройство для создания положительного давления на выдохе (PEP – positive expiratory pressure) [1].

При применении различных приборов для доставки аэрозоля вопросы очистки и гигиены таких устройств имеют первостепенное значение для профилактики их контаминации и повторного инфицирования [41, 42]. Устройства для аэрозольтерапии необходимо после каждого использования подвергать очистке, дезинфекции, стерилизации и просушиванию в соответствии с указаниями производителя медицинских изделий.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Толстова В.Д., Радионович А.М., Богданова Т.А. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия. Русский медицинский журнал. 2007; 15 (4): 247–52.
3. Travis J. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. Am. J. Med. 1988; 84: 37–41.
4. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. www.rbht. nhs.uk/ childrencf (дата

обращения: 10.06.14).
5. Воронкова А.Ю., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа: Сборник статей и тезисов VIII Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2007. С. 51–6.
6. Verhaeghe C., Delbecque K., de Leval L., Oury C., Bours V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. J. Cyst. Fibrosis. 2007; 6 (4): 304–8.
7. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа (Пульмозим) в лечении детей, больных муковисцидозом: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2004.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. М.: Эхо, 2013: 230–40.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2010.
10. Cates C.J., Lasserson T.J., Jaeschke R. Cates, Christopher J. (ed.). Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochr. Database Syst. Rev. 2009; 3: CD006922. DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub2. PMID 19588410.
11. Food and Drug Administration (2010) FDA drug safety communication: New safety requirement for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm (дата обращения – 12.05.2013).
12. Намазова Л.С., Огородова Л.М. Клинические рекомендации «Педиатрия. Бронхиальная астма». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
13. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Бронхолитическая терапия обструктивного синдрома при заболеваниях органов дыхания у детей. Consilium Medicum. 2011; 3: 29–34.
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008.
15. Global Atlas of Asthma Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013. Available from: http:// www.eaaci.org (дата обращения – 12.05.2013).
16. Namazova-Baranova L.S., Ogorodova L.M., Tomilova A.Y., Deyev I.A., Alekseyev A.A., Vishneva E.A., Gromov I.A., Evdokimova T.A., Kamaltynova E.M., Kolomeyets I.L., Torshkhoyeva R.M. Prevalence of asthma like symptoms and diagnosed asthma in the adolescent population. Pediatric Pharmacology. 2009; 6 (3): 59–65.
17. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012; 67: 976–97.
18. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии. Пульмонология. 2004; 4: 113–7.
19. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 637–42.
20. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornasealfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Chest. 1996; 110: 889–95.
21. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42 (10): 928–37.
22. Jones A.P., Wallis C.E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17; (3): CD001127. Doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314
23. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Published Online: 11 MAY 2011, Assessed as up-to-date: 31 MAR 2011, Doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2
24. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (2): 132-8.

25. Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C., Mentzel H.J., Riethmüller J., Koitschev A., Schneider G., Beck J.F., Wiedemann B. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. Auris Nasus Larynx. 2011; 38 (2): 220–7.
26. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J., Latremouille-Viau D., von Wartburg M., Wu E.Q., Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. Pediatr Pulmonol. 2012 Jan; 47 (1): 44–52.
27. Grandijean E.M., Berthet P., Ruffman R., Leuenberger P. Efficasy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published duble-blind, placebo controlled clinical trials. Clin. Ther. 2000; 22: 209–21.
28. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2007; 8: 24–9.
29. Alan R. Smyth, Scott C. Bell, Snezana Bojcin, Mandy Bryon, Alistair Duff, Patrick Flume, Nataliya Kashirskaya, Anne Munck, Felix Ratjen, Sarah Jane Schwarzenberg, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W. Southern, Giovanni Taccetti, Gerald Ullrich, Sue Wolfe European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2012; 13 (1): 23–42.
30. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 241–50.
31. Wark P.A., McDonald V., Jones A.P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochr. Database Syst. Rev. 2005 (3): CD001506. Doi: 10.1002/14651858.
32. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C.G., Kolbe J., Fox H., Jaques A, Chariton B. Inhaled dry powder mannitol in cysticfibrosis: an efficacy and safety study. Eur. Respir. J. 2011; 38: 1071–80.
33. Schulz M., Haemmerlein A., Hinkel U., Weis G., Gillissen A. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 44: 409–21.
34. Kamin W., Erdnuess F., Kraemer I. Review. Inhalation solutions-Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers – update 2013. J. Cyst. Fibrosis. 2014; 13: 243–50.
35. Wildhaber J.H., Devadason S.G., Hayden M.J., James R., Dufty A.P., Fox R.A., Summers Q.A. Effects of electrostatic charge, flow delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. Thorax. 1996; 51: 985–8.
36. Walz-Jung H., Kamin W., Krämer I. No differences? Aerosol characteristics of 9 jet nebulizers tested *in vitro*. ERS congress. Munchen. 2014. Poster No 3570.
37. Pitance L., Reychler G., Leal T., Liistro G., Monthatu J. et al. Aerosol delivery to the lung is more efficient using an extension with a standart jet nebulizer than an open-vent jet nabuliser. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2013; 26: 208–14.
38. Brand P., Meyer T., Haeussermann S., Schulte M., Scheuch G., Bernhard T., Sommerauer B., Weber N., Griese M. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. J. Aerosol. Med. 2005; 18 (1): 45–54.
39. Мещеряков В.В., Титова Е.Л., Сафонова Т.В., Блохина О.П. Эффективность ингаляционных бронхолитиков в зависимости от режима небулизации при бронхиальной астме у детей. Педиатрическая фармакология. 2003; 1 (4): 69, 70.
40. Ушакова С.Г, Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2010; 5 (9): 72–5.
41. Zimakoff J., Yoiby N., Rosendal K., Guilbert J.P. Epidimiology of pseudomonas aeruginosae infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. J. Hosp. Infect. 1983; 4: 31–40.
42. Титова Е.Л., Мещеряков В.В., Закирова З.Г. Дезинфекция небулайзеров при ингаляционной терапии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: Сб. науч. тр. Вып. 3. М., 2003. С. 92–3.
43. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstrinction in asthma. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19: 286–91.

44. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M., Armand G., Turino G.M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury *in vitro* and elastase-induced airspace enlargement *in vivo*. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 225: 65–71.
45. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? Chest. 2004; 125: 288–92.
46. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. Pulm Pharmacol Ther. 2003;.16: 335–40.
47. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M., et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. Adv. Ther. 2010; 27: 870–8.
48. Ros M., Casciaro R., Lucca F., Troiani P., Salonini E., Favilli F., Quattrucci S., Sher D., Assael B.M. Hyaluronic Acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014; 27 (2): 133–7.

5.2. Антибактериальная терапия

Разработчики: Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., И.А. Дронов – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская д.м.н., проф., Ларионова Е.Е- к.б.н., Е.Л. Амелина – к.м.н., Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н. – д.м.н., проф., В.С. Никонова – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф., А.В. Лямин – к.м.н., С.В. Поликарпова – к.м.н., М.Ю. Чернуха – д.м.н., Л.Р. Аветисян – к.м.н., Каримова И. П. – к.м.н., Кондратенко О.В. – к.м.н.
Эксперты, принявшие участие в обсуждении: Гембицкая Т. Е. – д.м.н., проф., Зырянов С.К. – д.м.н., проф., Капранов Н. И. – д.м.н., проф., Семыкин – к.м.н., О.И. Симонова – д.м.н., Никонова В. С.- к.м.н. , Орлов А. В. – к.м.н. , Протасова Т А., Сергиенко Д. Ф. – д.м.н., Фурман Е. Г. – д.м.н., проф., Черноусова Л. Н – д.м.н., проф., Шадрина В. В. – к.м.н., Назаренко Л.П. – д.м.н., проф.,

Больные муковисцидозом (МВ) представляют собой одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных, и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания [1–3]. Известно, что больные МВ в подавляющем большинстве являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немукоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex* [4, 5].
Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминируют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, а затем основным возбудителем становится *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Было отмечено, что пневмококковая инфекция у людей с МВ встречается редко, но значительная доля этой категории больных не имеет адекватной защиты, и лечение должно проводиться с учетом клинического течения заболевания [7]. При пневмококковой пневмонии у больных МВ ухудшается состояние за счет снижения функции легких.
Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция вызвана не одним возбудителем, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микрооганизмов [1, 3, 4, 8–10]. *Pseudomonas aeruginosa* на сегодняшний день является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких, прогноз заболевания. В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia complex, Nontuberculous mycobacteria,* неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter* spp. и *Aspergillus* spp. В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [11–14]. АБТ может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, включая методы оптимизированной антибиотикотерапии, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания.

5.2.1. Особенности АБТ при МВ

1. При проведении АБТ следует ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма. Антибактериальные средства против известного возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa, MRSA, Burkholderia cepacia complex, Stenotrophomonas maltophilia* и др.) следует назначать с учетом известной чувствительности или положительного эффекта при терапии предшествующего обострения легочной инфекции. Обнаружение *in vitro* резистентности к антибактериальным препаратам не является основанием для изменения лечения у пациентов в случае, если получен ответ на проводимую терапию.
2. Следует назначать максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для больных МВ. Применение высоких доз антибиотиков связано с особенностями фармакокинетики антибиотиков при МВ (п. 2).

3. При обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки препарата. Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре, после появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.
4. 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.
5. Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного заболевания легких используется ингаляционная АБТ. Профилактическое применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется после окончания курса внутривенной терапии.
6. АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.
7. Длительность антибиотикотерапии определяется на основании ликвидации клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных признаков обострения бронхолегочного процесса. Курс лечения составляет в среднем 14–21 день и более.

5.2.2. Фармакокинетика антибиотиков и особенности их проникновения в респираторный секрет при МВ

В большинстве случаев антибиотики проникают в бронхиальный секрет из крови путем диффузии по градиенту концентрации. Аминогликозиды (АМГ) плохо диффундируют в просвет бронхов через липидные мембраны, а для достижения терапевтического эффекта при их внутривенном введении необходимо применять высокие дозы [15, 16]. С целью минимизировать токсическое действие АМГ необходимо проводить мониторинг их концентрации в сыворотке крови. Фармакокинетические параметры при применении АМГ имеют значительные колебания у разных больных и зависят от применяемых лабораторных методик. Дозировка АМГ на основании математических моделей в большинстве медицинских центров РФ недоступна. Тобрамицин проникает в бронхиальный секрет лучше других АМГ, но для достижения терапевтической концентрации его в очаге воспаления при внутривенном введении также необходимо применять высокие дозы. АМГ обладают концентрация-зависимым типом антимикробной активности. Антибиотики этой группы обладают также длительным (до 3–4 ч) постантибиотическим эффектом. Основным фармакодинамическим параметром, определяющим эффективность антибиотиков этого типа, является соотношение между максимальной концентрацией антибиотика (МК) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для микроба. Именно эта особенность АМГ послужила основанием в последние годы для изменения режима их дозирования – перехода с трехкратного на одноразовое введение всей суточной дозы в виде 30–60-минутной инфузии. При этом было показано, что более высокий показатель (>10) МК/МПК является достоверным предиктором благоприятного клинического и бактериологического эффекта. При традиционном дробном введении АМГ необходимые концентрации не достигаются [17]. АМГ применяются в качестве длительной базисной ингаляционной терапии (уровень доказательности высокий, класс рекомендаций – А) [18–20].

Пенициллины и цефалоспорины плохо проникают в бронхиальный секрет, а их концентрация в мокроте составляет 3–15% от сывороточной [21]. Для достижения их ингибирующих концентраций в бронхиальном секрете на основании фармакокинетических расчетов разработаны дозировки и режимы введения основных антибиотиков, применяемых у больных МВ. При внутривенном введении антибиотиков, кроме АМГ, в рекомендуемых дозировках с учетом их широкого терапевтического индекса проведение фармакокинетического мониторинга необязательно.

При таблетированном применении ципрофлоксацина его концентрация в бронхиальном секрете достигает 46–90% от содержания в крови [22]. Возможно внутривенное и оральное применение фторхинолонов. С учетом их высокой биодоступности прием препаратов через рот предпочтителен. Внутривенное применение дорого и менее удобно для больного.

Колистин широко применяется для ингаляционной терапии при первом высеве и при хронической

Pseudomonas aeruginosa-инфекции. Определение концентрации Колистина в бронхиальном секрете не проводится, так как действующим началом является продукт гидролиза применяемого препарата (циклический полипептид), а дозировки определены на основании изучения клинической эффективности и переносимости. Внутривенно Колистин с успехом применяется у больных с инфекцией, вызванной мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме затрудненной пенетрации антибиотиков в просвет бронхов имеется проблема, связанная с наличием у больных МВ в просвете бронхов гнойных сгустков (пробок). В состав гнойных сгустков входят отрицательно заряженные гликопротеины и ДНК. Положительно заряженные молекулы АМГ, в частности тобрамицин, могут встраиваться в эти комплексы [23–25]. Для решения проблемы перед ингаляцией антибиотиков необходимо проводить эффективную муколитическую и кинезитерапию. Связывание цефтазидима гликопротеинами незначительно, а данных по ципрофлоксацину пока не получено. Преградой для проникновения к клеточной мембране *Pseudomonas aeruginosa* является слизистый экзополисахарид (альгинат) [26]. С этой целью, а также с противовоспалительной при данном виде инфекции используют макролиды (уровень доказательности – В).

Учитывая приведенные данные, можно сделать вывод, что достижение бактерицидных концентраций антибиотиков в просвете бронхов затруднено [27, 28].

В частности, ципрофлоксацин и тобрамицин, подавляя выработку *Pseudomonas aeruginosa* альгината, приводят к уменьшению воспаления у больных МВ за счет снижения формирования иммунных комплексов [29, 30]. Тобрамицин и гентамицин, встраиваясь в аминогруппы, связывают кислородные радикалы, тикарциллин и цефтазидим защищают α_1-антитрипсин от повреждения кислородными радикалами [31]. Неясно, насколько эти взаимодействия сопряжены с инактивацией самого антибиотика. Кроме того, субингибирующие концентрации антибиотиков могут привести к мутациям *Pseudomonas aeruginosa* (адаптивные мутации) с последующим формированием антибиотикорезистентных штаммов (адаптивная антибиотикорезистентность) [32].

При МВ имеются особенности в фармакокинетике АМГ β-лактамных антибиотиков, выражающиеся в увеличении объема распределения на килограмм массы тела и снижении периода полувыведения. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз антибиотиков с более частым их введением [33–36].

В фармакокинетике ципрофлоксацина особенностей не найдено [37]. В то же время в связи с базовым дефектом при МВ отмечается снижение всасывания орально применяемых антибиотиков, в т.ч. и ципрофлоксацина [35, 38].

Дозировки и режимы введения антибиотиков разрабатываются в зависимости от микробиологического диагноза больного МВ, на основании изучения особенностей пенетрации антибиотиков в бронхиальный секрет и их фармакокинетики.

5.2.3. Показания для назначения антибиотиков при МВ

АБТ назначается с профилактической целью, для первичной эрадикации возбудителя, для лечения хронической легочной инфекции, для лечения обострений легочной инфекции.

5.2.4. Профилактическое назначение антибиотиков у детей с МВ

До настоящего времени нет единого мнения о целесообразности профилактического назначения антибиотиков у больных МВ. Обсуждение данной проблемы продолжается. Идея профилактической антибиотикотерапии возникла на основании данных о более легком возникновении *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции на фоне текущего бактериального или вирусного процесса. Ряд клиницистов придерживаются тактики профилактического применения антибиотиков у новорожденных и детей раннего возраста с МВ с целью уменьшить частоту развития обострений бронхолегочного процесса и замедлить его прогрессирование [18]. Применяемые схемы оральной антибиотикопрофилактики у детей первых лет жизни с МВ разработаны применительно к наиболее распространенным среди них бактериальным патогенам – *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae*.

В настоящее время нет достаточных данных для решения вопроса о том, насколько эффект

от профилактического применения противостафилококковых препаратов оправдывает риск развития хронической синегнойной инфекции [39]. В связи с этим в РФ профилактическое применение антибиотиков против Staphylococcus aureus не используется. При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3-го поколения, азитромицин.
Если у пациента есть хроническая синегнойная инфекция, то для предотвращения ее обострения при возникновении острой респираторной инфекции рекомендуется назначать ципрофлоксацин.

5.2.5. Микробиологический статус больного
Подходы к терапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* являются наиболее разработанными. Тактика определяется микробиологическим статусом пациента. *Pseudomonas aeruginosa* может персистировать, элиминировать и вновь колонизировать дыхательные пути, приводить к формированию хронической инфекции, что характеризуется повторными позитивными культурами и повышением уровня специфических антисинегнойных антител.
С практической точки зрения наиболее приемлемыми являются критерии, предложенные Lee и соавт. в 2003 г. [40], согласно которым выделено 4 группы больных в соответствии с результатами бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 месяцев:
к больным с хронической синегнойной инфекцией отнесены пациенты, у которых *Pseudomonas aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывах в течение предшествующих 12 месяцев;
больные с интермиттирующим высевом *Pseudomonas aeruginosa* в случае высева синегнойной палочки менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;
пациенты, свободные от *Pseudomonas aeruginosa,* при отсутствии высева в течение 12-ти последних месяцев, но при наличии анамнеза ее предшествующей колонизации;
больные, которые никогда не были инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*.
В клинической практике выделяют больных с первым высевом *Pseudomonas aeruginosa*.
Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в 3 месяца, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей больного. Микробиологический статус в конечном счете определяет выбор антибактериального препарата, показания для комбинированной терапии, путь введения антибиотика, продолжительность терапии, режим бактериологического контроля.

5.2.6. Назначение антибиотиков для первичной эрадикации
В настоящее время разработана эрадикационная терапия для *Pseudomonas aeruginosa* при первом высеве, однако рекомендации ряда стран значительно различаются [42–44]. Аналогичная ситуация имеет место при первом высеве MRSA, *Burkholderia cepacia complex, Achromobacter* spp. Терапия (ее характер и пути введения антимикробных средств) определяется состоянием больного и выраженностью обострения хронического бронхолегочного процесса. В дальнейшем микробиологический анализ мокроты у больных МВ проводится ежемесячно. При повторных высевах – тактика ведения, как при первичном высеве.

5.2.7. Назначение антибиотиков для лечения хронической инфекции (контроль за инфекцией)
Для базисной терапии хронической инфекции используют ингаляционные антибактериальные препараты, описанные в разделах, посвященных определенному виду инфекции. Применяется длительное профилактическое ежеквартальное внутривенное введение антибиотиков, активных против *Pseudomonas aeruginosa* и других возбудителей, при частом обострении хронического бронхолегочного процесса, снижении функции легких курсом 2 недели и более. При этом следует учитывать угрозу селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Микробиологический анализ мокроты и антибиотикограмму у больных МВ следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца.

5.2.8. Назначение антибиотиков при обострении бронхолегочного процесса
Выбор антибиотика для лечения обострения бронхолегочного процесса определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью состояния.

5.2.9. Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae*
Рекомендации по антибактериальной терапии *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae* представлены в таблицах 1.1 и 1.2. При стафилококковой инфекции антибактериальная терапия назначается при обострении процесса (пансинусит, обструктивный бронхит, пневмония, каждый случай ОРЗ) на срок 10-14 дней. При колонизации в дыхательном тракте антибактериальная терапия с профилактической целью не показана. (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С) При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *Staphylococcus aureus*, частота курсов антибиотикотерапии может варьироваться от 1–2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними [1, 9, 18, 19, 45, 46].
Чаще применяются противостафилококковые антибиотики для приема внутрь (оксациллин, цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения, макролиды, триметоприм-сульфаметоксазол, рифампицин).
При тяжелом обострении бронхолегочного процесса стафилококковой этиологии широко применяются цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения парентерально (Табл. 1). Фармакокинетические особенности цефтриаксона лежат в основе успешного лечения тяжелого обострения бронхолегочного процесса с помощью введения внутривенно.
Haemophilus influenzae может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ, особенно в раннем возрасте. Бактериальная инфекция, обусловленная *H. influenzae*, часто развивается на фоне вирусных респираторных инфекций у больных МВ. В связи с этим АБТ рекомендуется с профилактической целью при острых респираторных инфекциях у больных МВ как без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при его обострении (Табл. 2). Длительность курса обычно составляет 14 дней. Применяется один из перечисленных ниже антибиотиков в таблице 1.2. – согласно антибиотикограмме. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется проведение курса АБТ внутривенно (цефтриаксон и другие цефалоспориновые антибиотики).
При обострении бронхолегочного процесса или в период респираторных инфекций возможно ингаляционное применение ацетилцистеина-тиамфеникола. Доказательных исследований не проводилось (уровень доказательности – D).

Таблица 1. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета Staphylococcus aureus (MSSA)

Антибиотик	**Суточные дозы для детей**	**Суточные дозы для взрослых**	**Путь введения**	**Кратность приема в день**
Амоксициллин+Клавулановая кислота ж,вк (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	40-60 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Оксациллин ж,вк Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Цефалексин ж,вк Код АТХ: J01DB01	25-50-100 мг/кг		Внутрь	3-4

Цефаклор Код АТХ:J01DC04	20-40 мг/кг	1.5г	Внутрь	3
Цефуроксим ж,вк Код АТХ:J01DC02 Цефуроксим аксетил Цефуроксим натрия	20 -30 мг/кг 150- 200мг/кг	0,5 – 1 г 3–9 г	Внутрь В/в	2 3-4
Азитромицин ж,вк Код АТХ: J01FA10	>6мес-10мг/кг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин ж,вк Код АТХ: J01FA09	15мг/кг	1г	Внутрь	2
Джозамицин ж,вк Код АТХ:J01FA07	40–50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3
Рокситромицин АТХ J01FA06	5-8 мг\кг	300	Внутрь	2
Клиндамицин ж,вк Код АТХ: J01FF01	20-40 мг\кг	1,8г-2,4г	Внутрь	3-4
Доксициклин ж,вк Код АТХ J01AA02	Детям с массой тела свыше 45 кг назначают в первый день лечения дозу из расчета 4 мг на 1 кг массы тела независимо от пути введения лекарства, а в последующие дни - из расчета 2-4 мг на 1 кг массы тела. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Триметоприм-сульфаметоксазол ж,вк Код АТХ: J01EE01	6-10 мг\кг по триметоприму До 5мес. 240 мг; 6 мес.-5лет-480 мг 6-12лет-480 –960 мг Старше 12 лет -1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфометоксазо-лу	Внутрь	2-3
Рифампицин ж * Код АТХ: J04AB02	10-20 мг/кг	0,6-1,2г	внутрь	2-4
Фузидовая кислота* Код АТХ J01XC01	40-60 мг/кг	2,25 г	внутрь	3
Цефтриаксон Код АТХ: J01DD04	80-100мг\кг\сутки		внутрь	1-2
Цефепим Код АТХ J01DE01	150мг\кг\сутки		внутрь	2

Примечание:*- при сохранении симптомов на фоне обычной терапии MSSA и для MRSA;
ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р);
вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Таблица 2. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

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

Примечание: Доказательства рекомендаций – В; ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р); вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Доказательства рекомендаций – В.

5.2.9.1 Антибактериальная терапия при высеве *MRSA* (метициллин-резистентного стафилококка)

Распространённость *MRSA* среди больных МВ растёт (26% - в США, 2,6% - в Великобритании, в России – 6,0%) [1,2]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что *MRSA* ассоциируется со сниженной лёгочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. Дети с персистенцией MRSA имеют более тяжёлое заболевание лёгких [3,4]. Раннему инфицированию могут способствовать частое пребывание в медицинских учреждениях. Подтверждением тому является тот факт, что большинство пациентов инфицировано госпитальными штаммами *MRSA*.

В настоящее время подходы к лечению варьируют от наблюдения за больными до проведения в/венной терапии. Выбор лечения при идентификации *MRSA* определяется рядом факторов. Прежде всего, характером инфекции, а именно, имеет место первичный высев микроорганизма или его персистенция. Во-вторых, тяжестью симптомов и наличием антибиотиков, к которым чувствителен микроорганизм. Несмотря на значительно меньшую распространённость *MRSA* в Европе, в большинстве европейских центров муковисцидоза используют достаточно агрессивные схемы лечения, нацеленные, прежде всего, на эрадикацию возбудителя.

При первичном высеве MRSA у стабильных пациентов

1.– рекомендуется назначение двух антибактериальных препаратов per os в течение 1-3-х месяцев, чаще это комбинация рифампицина с фузидином натрия или триметопримом/сульфаметоксазолом [5].

У пациентов старше 12 лет рифампицин может сочетаться с доксициклином (миноциклином) для приёма per os. Допускается монотерапия доксициклином или триметопимом/сульфаметоксазолом. [6,7]. Необходимо помнить о гепатотоксичности препаратов.

2.–возможно дополнительное к пероральной антибактериальной терапии использование ванкомицина ингаляционно (off label, по решению врачебной комиссии) в течение 5 дней [8] (Табл. 3.). Однако единого мнения в отношении терапии ванкомицином и длительности курса в настоящее время нет.

В случае инфицирования внебольничным *MRSA*, возможно применение пенициллиназоустойчивых пенициллинов в соответствии с антибактериальной чувствительностью (диклоксациллин в комбинации с ко-тримоксазолом, клиндамицином, доксициклином).

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

При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов, а также при наличии признаков обострения

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

2- при их неэффективности следует рассмотреть линезолид, доступный, как для внутривенного применения, так и для использования per os. Его биодоступность при применении через рот составляет 100%, так что внутривенная форма требуется далеко не всегда [8].

При использовании линезолида необходим мониторинг гемограммы, в связи с возможным развитием цитопении. При пролонгированных курсах линезолида (4 недели и более) рекомендуется назначение высоких доз пиридоксина (100 мг/сут), а также регулярный офтальмологический контроль из-за рисков нейропатии зрительного нерва [8].

Хроническая *MRSA* инфекция.

Решение о лечении хронической инфекции, обусловленной MRSA, инфекции основывается на клинических проявлениях заболевания лёгких, результатах функционального исследования. У пациентов с частыми обострениями возможно применение ингаляционного ванкомицина в непрерывном режиме, есть данные по эффективности длительного применения комбинации рифампицина и фузидовой кислоты [7].

Высоко эффективный в отношении заболеваний кожи и мягких тканей, обусловленных MRSA даптомицин, назначать для лечения M*RSA* инфекций респираторного тракта, не следует, так как он инактивируется легочным сурфактантом.

Есть сведения об успешном использовании цефтаролина фосамила для в/венного применения [10].

Таблица 3. Антибиотики, применяемые при высеве *MRSA*

Название препарата	**Суточная доза дети**	**Суточная доза взрослые**	**Способ введения**	**Кратность введения**
Рифампицин [1] ж Код АТХ: J04AB02	10 мг/кг (максимально 600 мг х 2 раза в день)	600-1200 мг	внутрь	2
Триметопим/сульфа-метаксо-зол [2] Код АТХ: J01EE01	6-10 мг\кг по триметоприму 6 нед. - 5 мес. 240 мг 6 мес-5лет - 480 мг 6 - 11лет - 960 мг Старше 12 лет -1920 мг в 2 приёма	1920 мг	внутрь	2
Фузидовая кислота [3] Код АТХ: J01XC01	40-60 мг/кг/сут. <1 года: 45 мг\кг\сутки 1-4 года: 750 мг\кг\сутки 5-12 лет: 1500 мг\кг\сутки > 12 лет: 2250 мг\кг\сутки или 1500 мг фузидина натрия	2250 мг	внутрь	3
Клиндамицин [4] ж,вк Код АТХ J01FF01	Дети 8-12 лет (до 40 кг) - 600 мгДети 12-15 лет (до 50кг) 900 мг	300-450 мг каждые 6 часов	внутрь	3-4
Клиндамицин	Детям старше 3х лет 40мг/кг/сут в 3-4 введения.		в/венно	3-4
Доксициклин [5] ж,вк Код АТХ: J01AA02	У пациентов 8-12 лет: 4 мг/кг в первый день, далее 2 мг/кг. При необходимости доза может быть увеличена до 4 мг/кг в сутки. - старше 12 лет: 200 мг в первый день, далее 100 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 200 мг/сут на 2-4 недели. Возможно более длительное применение.	200 мг	внутрь	1
Тигециклин ж Код АТХ: J01AA12	В возрасте 8-11 лет - 2,4 мг/кг максимальная доза - 100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг.	Начальная доза - 200 мг, далее 100 мг	в/венно в течение 30-60 мин	2
Линезолид [6] ж Код АТХ: J01XX08	до 12 лет – 20-40 мг/кг (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг	1200 мг	внутрь, в/венно	3 – до 12 лет, 2 -старше 12

Ванкомицин [7] Код АТХ: J01XA01	45 мг/кг/сут	2 – 4 г	в/венно не менее 60 мин	3-4
Ванкомицин	16 мг/кг (максимум разовой дозы 200 мг). Предварительно развести согласно инструкции. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4мл.	800 мг	ингаля-ционно	2-4
Тейкопланин [8] Код АТХ: J01XA02	>1 месяца – 10 мг/кг (макс. 400 мг) вводятся 3 дозы каждые 12 часов (нагрузочная доза). Последующие 24 часа 10 мг/кг (макс. 400 мг) однократно/сут.	800 мг	в/венно	1-2
цефтаролин фосамил [9] [10] ж Код АТХ: J01DI02	Пациентам старше 18 лет 600 мг х 2 раза в день.	600 мг х 2 раза в день.		2
Телаванцин ж Код АТХ: J01XA03	пациентам старше 18 лет	10 мг/кг	в/венно не менее 60 мин.	1

Примечание: ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р);
вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Доказательства рекомендаций – С.

Примечания: [7,8,9]

1. Рифампицин принимается за 30-60 мин. до еды. Отмечается красное окрашивание мочи, слюны, слёзной жидкости. Гепатотоксичен. Необходимо учитывать взаимодействие с антифунгальными препаратами, хлорамфениколом.
2. Требуется контроль за адекватным потреблением жидкости. Избегать назначения при тяжёлом поражении печени. При появлении изменений со стороны гемограммы, высыпаний необходима отмена.
3. Использовать с осторожностью при заболевании печени. Назначается в комбинации с другими антистафилококковыми препаратами. Дозы фузидовой кислоты выше, по сравнению с фузидином натрия из-за более низкой абсорбции.
4. Клиндамицин используется только при наличии чувствительных штаммов. С осторожностью при выраженном нарушении функции почек и печени. Имеется антагонизм с эритромицином, хлорамфениколом. Усиливает действие миореалаксантов. При в/венном применении препарат разводят до концентрации не выше 6 мг/мл и вводят капельно в течение 10-60 мин. Чаще других антибактериальных препаратов вызывает псевдомембранозный колит.
5. Доксициклин используется у детей старше 8 лет из-за прокрашивания зубов и только при наличии чувствительных штаммов. Принимать в вертикальном положении сидя или стоя, запивая стаканом воды во избежание раздражения пищевода или во время еды. Возможна фотосенсибилизация.
6. Длительность инфузии линезолида 30-120 мин. Требуется еженедельный мониторинг гемограммы (риск ципотении). При применении свыше 28 дней существует риск нейропатии зрительного нерва. Требуется офтальмологический контроль. Препарат последней линии для лечения MRSA при неэффективности стандартной терапии (рифампицин, фузидин натрия, флуклоксациллин).
7. В идеале перед 4-й дозой ванкомицина определяется концентрация препарата в сыворотке (5-15 мг/л – оптимальные значения). Ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 минут, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией. Перед ингаляцией необходимо использовать сальбутамол.

8. Тейкопланин вводить можно болюсно медленно или инфузионно в течение 30 мин.
9. Время инфузии цефтаролина – 60 мин.

С целью раннего выявлени**я колонизации MRSA и контроля за эффективностью эрадикации, рекомендуется помимо бактериологического исследования мокроты, исследование мазков из передних отделов носовых ходов не реже 1 раза в год.**
Оправдано ежегодное обследование медицинского персонала на носительство MRSA (мазок из передних отделов носовых ходов).

1. Harik NS, Com G, Tang X et al. Clinical characteristics and epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in children with cystic fibrosis from a center with a high MRSA prevalence. American Journal of Infection Control Volume 44, Issue 4, 1 April 2016, 409-415;
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2016 год;
3. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, *et al*. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:814–21.
4. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, *et al*. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. JAMA 2010;303:2386–92.
5. Vallières E, Rendall JC, Moore JE et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. ERJ Open Res 2016; 2: 00064-2015
6. Muhlebach MS, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial Thorax 2017;72:318–326
7. Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 10 (2011) 298–306;
8. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital 2017 (7th edition)
9. Cystic Fibrosis Trust. Recommendations – eradication and treatment of MRSA. In: Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. 3rd Edn. Bromley, Cystic Fibrosis Trust, 2009;
10. Красовский С.А. Цефтаролин в купировании обострения гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом. Тезисы XIII Национального конгресса «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза»

5.2.10. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время не вызывает сомнения, что хроническая инфекция *P. aeruginosa* ведет к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивную недостаточность и уменьшение продолжительности жизни [1,2]. Убедительно доказано клиническое преимущество превентивных мер хронической инфекции и ранней эрадикации *P. Aeruginosa* [1]. Залогом успеха терапии при первичной идентификации синегнойной палочки является бактериологический мониторинг мокроты или глубоких орофарингеальных мазков не реже 1 раза в 3 месяца, поскольку лечение максимально эффективно при его проведении в течение 4 недель после выявления *P. aeruginosa*. Успех первичной эрадикации *P. aeruginosa* составляет в среднем 81,2%. Апробировано значительное число режимов эрадикационной терапии, которые продемонстрировали сходную эффективность (Рис. 1). Наиболее распространёнными являются два, приведённые ниже.

5.2.10.1 Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве.

При выборе схемы лечения рекомендуется учитывать клинико-функциональные данные и структурные изменения лёгких (см. схему):

1. 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 возможно проведение одного из 2-х режимов антибактериальной терапии [3,4,5]:
- ингаляции тобрамицина в виде раствора 300мг х 2 раза в день или в виде пудры 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [1,3,4,5,6,7]. Уровень достоверности доказательства - А). Возможна комбинация с ципрофлоксацином в течение 3х недель (Уровень достоверности доказательства необходимости сочетания - С).
или
- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (1млн. х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и более) в течение 3х месяцев с ципрофлоксацином per os из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [5,9] (Уровень достоверности доказательства - А);

В настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина доказана у детей с 6 месячного возраста [7]. 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 орофаренгиального мазка [9]) для оценки эффективности эрадикационной терапии [8].

2. У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низкими функциональными показателями), отсутствии должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно изначально более длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3-6 месяцев (на усмотрение лечащего врача) [9] (Уровень достоверности доказательства - С). При этом может быть оправданным добавление к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3-4 недель [8,10].
Через 7 - 14 дней после окончания лечения необходим бактериологический контроль эффективности эрадикации.

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентых пациентов показан двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии [9]. Предпочтение отдаётся комбинации цефтазидима с аминогликозидами (тобрамицин или амикацин). В случае сочетания *P.aeruginosae* со *S.aureus* рекомендуется комбинация меропенема с тобрамцином или амикацином [8].
Контроль эффективности также показан через 7-14 дней после окончания терапии.

5.2.10.2 Отсутствие эффекта эрадикационной терапии при первичном высеве *P.aeruginosa*

В случае отсутствия эффекта от эрадикации *P.aeruginosa*

1. При неэффективности схем с ингаляционным введением в течение 3 мес. : показан двухнедельный курс комбинированной в/венной антисинегнойной терапии, в особенности у младенцев и при наличии респираторных симптомов. Рекомендуется сочетание цефтазидима с аминогликозидами (тобрамицин или амикацин) и при ассоциации *P. aeruginosae* с *S. aureus* комбинация меропенема с тобрамицином или амикацином. Допускаются иные комбинации антисинегнойных препаратов (см. таблицу) с учётом их синергизма, чувствительности возбудителя и доступности.

2. При неэффективности схем с ингаляционным введением в течение 1 мес. *:* при условии удовлетворительного состояния пациента возможно проведение пролонгированного курса ингаляционной терапии длительностью до 3-х месяцев (тобрамицин или колистиметат натрия или в альтернирующем режиме: тобрамицин-колистиметат натрия-тобрамицин) в комбинации с ципрофлоксацином в течение 3-4-х недель. Увеличение дозы колистиметата натрия до 2 млн х 2 раза в день

3. При неэффективности в\в терапии рекомендуется пролонгированная ингаляцияонная терапия в течение 3-6 мес. и\или ципрофлоксацин 3 нед. - 3 мес. в зависимости от возраста

При успешной эрадикации желателен ежемесячный бактериологический контроль в течение полугода, далее не реже 1 раза в 3 месяца.

5.2.10.3. Повторный высев *Pseudomonas aeruginosa*

О повторном высеве ***Pseudomonas aeruginosa*** говорят при её выделении через 6 и более месяцев после успешной эрадикации [8].

В данном случае тактика аналогична таковой при первичном высеве *P. aeruginosa:* ингаляционные антибиотики (тобрамицин, колистиметат натрия) в комбинации с ципрофлоксацином у бессимптомных и сохранных пациентов или в/венная терапия в течение 14 дней у детей с более тяжёлым течением заболевания или наличием респираторных симптомов.

5.2.10.4. Хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa.*

Пролонгированная ингаляционная антибактериальная терапия назначается в случае выделения синегнойной палочки после двух неудачных курсов эрадикации микроорганизма (в течение года) [3,8]. Пациенты с хронической инфекцией, обусловленной P.aeruginosae требуют регулярной терапии ингаляционными антибиотиками [9] (А):

1. Ингаляции тобрамицина в растворе 300 мг или тобрамицина в пудре (Тоби Подхалер) – 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год [3];
или
2. Раствор колистиметата натрия (Колистина) 1млн. х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и более [3,8,9].

3. При недостаточной эффективности выше указанных схем лечения у тяжёлых больных рекомендуется чередовать ингаляции колистиметата натрия и тобрамицина в непрерывном режиме [8].

4. На фоне альтернирующего чередования курсов колистин/тобрамицин при тяжёлом поражении респираторной системы, при отсутствии эффекта от проводимой терапии, развитии резистентности к колистину и тобрамицину, может возникнуть необходимость рассмотреть альтернирующую терапию азтреонамом в чередовании с колистином (по месяцу каждый) [3,8,11]. Для тяжелого течения бронхолегочного процесса

– Сила рекомендации - А, для средней степени тяжести. Сила рекомендации - В.
Бактериологический контроль должен быть продолжен в стандартном режиме. Отсутствие высева P.aeruginosa в течение 2-х лет позволяет остановить терапию ингаляционными антибиотиками [8].

5. У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии режим лечения должен включать плановые 2-недельные, а при необходимости более длительные курсы **внутривенной антимикробной терапии** каждые 3-4 месяца [3,9] (Табл 4);

Препаратами выбора являются:

1 - цефтазидим + тобрамицин/амикацин,

2 - меропенем + тобрамицин/амикацин (при сочетании P.aeruginosae co S.aureus)

3 – допустимы иные комбинации антисинегнойных препаратов (см. таблицу) с учётом их синергизма, антибактериальной чувствительности и доступности [8].

При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии. Такой подход нередко является более надёжным, нежели результаты антибактериальной чувствительности, представленной лабораторией [8,9].

Следует учесть, что из аминогликозидов наиболее безопасным в плане нефро- и ототоксичности является тобрамицин. Одноразовое введение суточной дозы аминогликозидов снижает ототоксичность и уменьшает риск развития резистентности. Введение препаратов должно проводиться в утренние часы или первую половину дня из-за циркадного изменения ренальной токсичности [8].

При регулярном внутривенном назначении амикацина (каждые 3 месяца) требуется ежегодное сурдологическое обследование. Есть доказательства, что N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг в сутки у больных старше 12 лет и 600 мг в сутки у детей младше 12 лет в 2 приёма на 80% снижает риск ототоксичности, обусловленной аминогликозидами, что диктует необходимость их сочетанного применения [8]. Уровень доказательств I.

Таблица.4 Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом, при высеве из бронхиального секрета P. aeruginosa.

Антибиотик	**Доза в сутки для детей**		**Суточные дозы для взрослых**	**Путь введения**	**Число приемов в день**
Амикацин * Код АТХ: J01GB06	20-30мг/кг [8]		700 – 1500 г	в/венный	1
		Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3 мг/л			
Гентамицин * Код АТХ: S01AA11 Тобрамицин * Код АТХ: J01GB01	10 мг/кг		10 мг/кг	в/венный	1
		Пиковая концентрация в сыворотке крови через час после введения 3-4-й дозы >10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) – < 1 мг/л			
Ципрофлоксацин ж вк Код АТХ: J01MA02	<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) [8,9]		1,5-2,25 г	внутрь	2
	10 мг/кг		800 мг	в/венный	2
Цефтазидим * Код АТХ: J01DD02	150 – 250 мг/кг		6-9 г	в/венный	2-3
Цефепим * Код АТХ:J01DD08	100–150 мг/кг		4-6 г	в/венный	2-3
Цефепим-сульбактам Код АТХ J01DE	с 2 месяцев - 50 -80 мг\кг		4г	в/венный	2-3
Цефтазидим + авибактам	до 18 лет не применяется		6000/1500 мг	в/венный	3
Пиперациллин/ Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270-360 мг/кг		13,5 г	в/венный	3-4
Тикарциллин/ Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320– 400 мг/кг		9 – 18 г	в/венный	4
Цефоперазон/Сульбактам * Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг		8г	в/венный	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300 мг/кг		15 г	в/венный	3-4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150-250 мг/кг		8г	в/венный	4
Азтреонам#	75мг х 3 раза в день		225	ингаляционный	3
Имипенем/ Циластатин Код АТХ: J01DH51	50 – 100 мг/кг по имипенему		2-4 г	в/венный	3-4
Меропенем * Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг		3-6 г	в/венный	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50-75 тыс ЕД/кг		6 млн ЕД	в/венный	3
Дорипенем Код АТХ: J01DH04	-		3000 мг	в/венный	3
Фосфомицин * Код АТХ: J01XX01	0,2 – 0,4 г/кг		10 – 12 гр	в/венный	3-4

Примечания:

*Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

#- назначается по жизненным показаниям, не зарегистрирован в РФ. Сила рекомендаций А (тяжелое поражение дыхательного трактат) и В (степень поражения легких средней тяжести)

вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

ж лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год

Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, так как они увеличивают продолжительность жизни пациентов. **(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).**

Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости P. aeruginosa и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами 3–4 поколения Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).**

При ОРЗ назначается пероральная терапия в домашних условиях. **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)** [5,12, 13,14,15,16]

Список литературы

1. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al and the Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic

approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 11 (10): 1640-50.
2. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002; 34:91–100.
3. Castellani C, A.J.A. Duff, S.C. Bell, H.G.M. Heijerman et al, ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, J Cyst Fibros, 2018, https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006.
4. CochraneDatabase of Systematic ReviewsAntibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosain people with cystic fibrosis (Review) Langton Hewer SC, Smyth ARLangton Hewer SC, Smyth AR.Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis.Cochrane Database of Systematic Reviews2017, Issue 4. Art. No.: CD004197.DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5
5. Proesmans M1, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jan;12(1):29-34.
6. Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. Пульмонология. 2017; 27 (1): 81–86.
7. 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.
8. Clinical guidelines for the care of children with CF 2017, www.rbht.nhs.uk/childrencf.
9. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
10. Høiby N1, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. J Cyst Fibros. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54.
11. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010;45:1121–34. https://doi.org/10.1002/ppul.21301.
12. 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.
13. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–689.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

Рис.1. Тактика антибактериальной терапии при первичном высеве P. Aeruginosa

Примечание :

1. группа. Больные со стабильным течением, регулярным мониторингом, без или с минимальными структурными изменениями

a. Тобрамицин 300мг х 2 раза в день 1 мес. и/или ципрофлоксацин 40мг\кг\сутки 3 недели

b. Колистин 1-2 млн х 2 раза в день 1 мес. и ципрофлоксацин 40мг\кг\сутки 3 недели

2. . группа. Больные с нестабильным течением, нерегулярным мониторингом, с выраженными структурными изменениями

a. Тобрамицин 300мг х 2 раза в день 3 мес. и/или ципрофлоксацин 40мг\кг\сутки 3 недели

b. Колистин 1-2 млн х 2 раза в день 3 мес. и ципрофлоксацин 40мг\кг\сутки 3 месяца

3. . группа. Больные с обострением бронхолегочного процесса, респираторными симптомами, отсутствием комплаентности

Внутривенная антибактериальная терапия не менее 2 противосинегнойных препаратов синергичного действия не менее 14 дней.

5.2.10.5. Ингаляционная терапия синегнойной инфекции

При аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови [17–20], что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности. Ингаляционная АБТ назначается как самостоятельно, так и в комбинации с внутривенной и оральной антимикробной терапией [51, 52]. С учетом низких уровней антибиотиков в сыворотке крови при аэрозольном пути доставки препарата риск развития системных побочных эффектов ничтожен даже при длительном лечении и применении высоких доз (тобрамицин 400–600 мг) [19].

Бронхиальный секрет снижает равномерность поступления лекарства в просвет бронхов, а соответственно, и эффективность лечения. Поэтому при незначительной продукции мокроты у более сохранных больных ингаляции антибиотиков более эффективны. В этом контексте очевидна и необходимость сочетания аэрозолей антибиотиков с применением бронхо- и муколитиков, кинезитерапией [17–20].

Тобрамицин. Аминогликозид тобрамицин – это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен против большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных МВ является оправданным с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными Руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [19, 20, 26, 27]. Зарегистрированные на территории РФ ингаляционные тобрамицины рекомендованы также Европейским консенсусом (пересмотр 2014 г.) и Федеральным агентством по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания (FDA, США): в форме раствора для ингаляций – Брамитоб (тобрамицин, раствор для ингаляций 300 мг/4 мл, производства «Кьези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) и порошка – Тоби Подхалер 112 мг («Новартис Фарма», Швейцария). Осмолярность препарата Брамитоб, приближенная к физиологическому уровню секрета бронхов у пациентов с МВ, позволяет снизить риск бронхоспазма при ингаляции препарата [53]. Разработанная в последние годы и зарегистрированная инновационная форма тобрамицина в виде порошка для ингаляций сокращает время, необходимое для ингаляции, и не требует стерилизации ингаляционного оборудования [54]. Нежелательные явления, связанные с применением ингаляционного тобрамицина, в большинстве случаев наблюдаются со стороны органов дыхания. Чаще возникновение кашля отмечается при использовании тобрамицина в форме порошка для ингаляций [54]. Применение бронхолитиков помогает нивелировать возникающие нежелательные явления.

Тобрамицин-Гобби (ООО «Генфа», Швейцария) зарегистрирован в РФ, и ведутся наблюдательные исследования по оценке эго эффективности и безопасности.

Колистиметат натрия – это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и проявляют бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Важной особенностью является практически полное отсутствие развития резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к препарату даже при длительном его применении [19, 22, 46].

Пациенты с МВ в целом хорошо переносят колистиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у больных с астмой или гиперреактивностью дыхательных путей. Необходимо проводить ингаляцию колистиметата натрия сразу после разведения, поскольку по прошествии длительного времени препарат гидролизуется с образованием оснований колистина А (полимиксин Е1) и колистина Б (полимиксин Е2) [55].

В настоящее время возможно применение нескольких схем ведения пациентов при *Pseudomonas aeruginosa*-колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов (например тобрамицином в форме раствора – Брамитоб) или с колистиметатом натрия (Колистин) в сочетании с оральным ципрофлоксацином. Тобрамицин: умеренное или тяжелое поражение легких - Настоятельно рекомендуем использовать. Достоверность существенной выгоды высока.

Рекомендация: А

Азтреонам

В США широко применяется Азтреонам для ингаляций при лечении хронический инфекции Pseudomonas aeruginosa , так идля эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*.

Aztreonam: для пациентов с легким течением (FEV1 70% -89%) инфекции. Рекомендация: В.

Aztreonam: Для пациентов с умеренной (ОФВ1 40% -69%) и тяжелой (ОФВ1 <40%) формой поражения легких и инфекцией Pseudomonas aeruginosa. - Настоятельно рекомендуется использовать. Рекомендация:А.

5.2.11. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex*

С 90-х гг. в центрах муковисцидоза РФ появились сообщения об участившихся случаях высева из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*), достигнув частоты 6-7% к 2011-2017гг, а некоторых центрах до четверти от всех пациентов [1-6]. На сегодняшний день доказано, что инфицирование *Bcc* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз [7-10].

Бактерии группы *Bcc* резистентны ко многим антимикробным препаратам. Отсутствие локусов

для связывания на липополисахаридах (клеточной стенки) является причиной их природной резистентности к катионоактивным антимикробным препаратам, полимиксинам и аминогликозидам. Изоляты *Bcc* также могут быть резистентны ко многим или всем доступным β-лактамным препаратам из-за сочетания таких механизмов, как снижение проницаемости и продукция индуцибельных хромосомных β-лактамаз. Кроме природно обусловленной пониженной проницаемости внешней мембраны, описана как минимум одна система эффлюкса, которая приводит к дополнительному развитию резистентности. Возможное присутствие этих механизмов означает, что полирезистентность бактерий группы *Bcc* является широко распространенным явлением. Результаты одного из исследований свидетельствуют, что 50% изолятов были резистентны *in vitro* ко всем 10 из протестированных АМП, которые широко используются на практике.

Результаты недавно опубликованного Кокрановского систематического обзора свидетельствуют об отсутствии достаточного количества доказательных данных для создания рекомендаций по выбору оптимальных режимов антибактериальной терапии инфекций, вызванных представителями группы *Bcc* у пациентов с муковисцидозом [11]:

«Врач должен оценивать каждого пациента индивидуально, принимая во внимание результаты определения чувствительности выделенного изолята к АМП, полученные *in vitro*, предшествующие клинические наблюдения и свой собственный опыт» [11]. К сожалению, в настоящее время нет достаточного количества доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности *in vitro* ко всем специфичным АМП и клиническими исходами. Возможно, это связано с несоответствием между экспрессией механизмов резистентности *in vitro* и *in vivo* в связи с известной способностью бактерий группы *Bcc* к формированию биопленки *in vivo*, а также к проникновению и выживанию внутри эпителиальных клеток и макрофагов. В связи с тем, что при инфекциях, вызванных бактериями группы *Bcc,* часто назначаются комбинации антимикробных препаратов, как при лечении смешанных инфекций, оценить корреляцию между исходом терапии и специфической активностью конкретного препарата в отношении данного возбудителя не представляется возможным.

Однако, высокая вирулентность *Bcc* требует немедленного терапевтического вмешательства при первичном обнаружении этих микроорганизмов в респираторном тракте. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых штаммов формирования хронической инфекции [12].

При выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса, необходимо руководствоваться следующим [13-15]:

1) Комбинация из трех препаратов является более эффективной, курс от 3-х недель и более

2) Возможны комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов

3) Наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, меропенем, ко-тримоксазол

Показано, что включение в схему ингибитора β-лактамаз авибактама восстанавливает чувствительность к ряду антибиотиков [16].

Уровень доказательности низкий, класс рекомендаций – D

В клинических исследованиях наиболее эффективны комбинации различных сочетаний следующих антибактериальных препаратов: меропенем, ко-тримоксазол, цефтазидим, доксициклин. Для оптимизации исходов сепация-синдрома рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола [10-12]. Исследования показали эффективность различных режимов антибактериальной терапии. В частности, эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема и тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 недель и более (Табл. 5) [11]. Эффективны схемы: меропенем или цефтазидим+ко-тримоксазол+левофлоксацин, меропенем+цефтазидим+ко-тримоксазол.

Продемонстрирована эффективность с включением в схему терапии – дорипенема [17]. Определенные надежды связаны с применением цефтазидима/авибактама.

4) Терапия пероральными препаратами (ко-тримоксазол, и/или доксициклином, и/или минолексином и/или левофлоксацином) на фоне внутривенной терапии или после нее рекомендуется длительно (от 3 до 12 недель). При хорошем клиническом ответе возможно и целесообразно примене-

ние хлорамфеникола, продолжительностью не более 10 дней.
5) Большинство микроорганизмов *Bcc* демонстрирует природную устойчивость к антисинегнойным антибиотикам, колистиметату натрия и тобрамицину. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина в ингаляциях и внутривенно [11-12].
6) Терапия сепация-синдрома. В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни, в том числе при развитии «сепация-синдрома» допустимо сочетание двух β-лактамных антибиотиков (внутривенно+внутривенно и внутривенно+ингаляционно) и применения сверхвысоких доз антибиотиков (по решению консилиума или врачебной комиссии). Общее количество одновременно применяемых антибиотиков может достигать 5-7. Имеется положительный опыт применения трех β-лактамных антибиотиков, включая два карбапенема [18,19]. Целесообразна ротация и наращивание доз антибактериальных препаратов до стабилизации клинико-рентгенологической и лабораторной картины.
7) Ингаляционная терапия. Для детей старше 12 лет и взрослых Европейским и Североамериканским консенсусами рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меропенема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования длительными курсами для контроля инфекции[15]. При необходимости возрастные ограничения могут не учитываться.
Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистината, азтреонама и левофлоксацина, выбор ингаляционного антибиотика в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результат чувствительности в посеве мокроты. Уровень доказательности низкий, класс рекомендаций – D.
В ряде случаев вспомогательный эффект могут оказать глюкортикостероиды

Об эрадикации *Bcc* можно судить только через год после последнего высева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты.
В отношении больных, высевающих Bcc, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер (см. раздел Профилактика инфекции)

Таблица 5. Антибактериальные препараты для лечения инфекции, вызванной *Burkholderia cepacia complex*

Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим ж Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9 г (12г при сепации-синдроме)	В/в	3
Цефтазидим/авибактам	Не разрешен	6г (по цефтазидиму)	В/в	3
Цефтазидим * Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25– 50 мг/кг/сут, старше 2 мес. — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем ж Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6,0г (9,0г при сепация- синдроме)	В/в	3
Меропенем* Код АТХ: J01DH02	500мг х 2раза	500-1000мг х 2раза	Ингаляции	2

Дорипенем	Не разрешен	1,5-3,0 (4,5г при сепация-синдроме)	В/в	3
Пиперациллин+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400-500 мг/кг	13,5	В/в	3
Тикарциллин/клавуланат	200-300мг/кг	12,8г	В/в	3
Азтреонам	150-250мг/кг	8	В/в	3
Азтреонам**	75мг х 3	75мг х 3	ингаляции	3
Ко-тримоксазол ж, вк Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг (по триметоприму)	2880мг	В/в Ингаляции внутрь	3
Доксициклин ж, вк (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100-200 мг	1 день-200 мг затем 100 мг	Внутрь	1
Миноциклин	2-3мг/кг	200мг	Внутрь	1-2
Левофлоксацин ж, вк Ципрофлоксацин ж, вк	30-40мг/кг 20-30мг/кг	1,0	Внутрь или в/в	2
Хлорамфеникол ж, вк Код АТХ: J01BA01	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутрь, В/в	3-4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат* Код АТХ: J01BA02	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

Примечание: * Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях;
** - препарат не зарегистрирован в РФ, назначается и ввозится по жизненным показаниям
ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р);
вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Частные случаи АБТ инфекции вызванной *Bcc*.
Эрадикация *Bcc* при исходном клинически стабильном состоянии: ингаляционно цефтазидим или меропенем или тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат совместно с приемом внутрь ко-тримоксазола и левофлоксацина. Курс не менее 21дня. Целесообразно при хорошей переносимости пролонгирование курса до 2-3 месяцев
Эрадикация *Bcc* при исходно клинически нестабильном состоянии и/или сниженной функции легких и/или текущем обострении заболевания: меропенем и/или цефтазидим внутривенно, совместно с ко-тримоксазолом и левофлоксацином. Внутривенный курс 21день, с дальнейшим ингаляциями цефтазидима или меропенема или тиамфеникола глицината ацетилцитеината с приемом внутрь

ко-тримоксазола и/или минолексина в течение 2-3 месяцев.
Обострение заболевания.
Нетяжелые обострения и ОРИ: применение ко-тримоксазола или левофлоксацина или доксициклина/минолексина. Курсы 14-21день. При нестабильном течении заболевания возможно и целесообразно пролонгирование антибактериальной терапии внутрь до нескольких месяцев чередую с курсами внутривенной терапии.
Тяжелые обострения: минимально число антибиотиков 3-4, с обязательным включением в схему: внутривенного меропенема/дорипенема или цефтазидима и ко-тримоксазола. Возможно сочетание двух β-лактамных антибиотиков и даже двух карбапенемов. При развитии сепация-синдрома принцип наращивания числа антибиотиков и их доз (см. выше), терапия сепация-синдрома может продолжаться несколько месяцев до стабилизации состояния.
Хроническая инфекция *Bcc*: целесообразно проведение 2-4 курса в год плановой а/б терапии с включением в схему цефтазидима или меропенема внутривенно и ко-тримоксазола внутривенно или внутрь. При нетяжелых обострениях заболевания между курсами внутривенной антибактериальной терапии применение а/б внутрь (см.выше). Между курсами антибиотиков обязательно проведение ингаляционной антибиотикотерапии цефтазидимом или меропенемом или тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом. Возможна ротация ингаляционных антибактериальных препаратов.

При незначительной выраженности бронхолегочного процесса, отсутствии значительных структурных изменений легочной ткани, при условии постоянной ингаляционной антибиотикотерапии, возможно, под контролем клинического статуса и функции легких, проводить внутривенные курсы реже, только при обострении бронхолегочного процесса.

Литература:

1. Усачева М.В., Красовский С.А. Динамика распространенности микроорганизмов Burkholderia cepacia complex за 16 летний период у взрослых больных муковисцидозом. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза». 27-28 апреля 2017года. Сергиев Посад. Сборник тезисов: 85-86.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. / Под редакцией СА Красовского, АВ Черняка, АЮ Воронковой, ЕЛ Амелиной, НЮ Каширской, ЕИ Кондратьевой, ТЕ Гембицкой. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 64.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. /Под редакцией ЕИ Кондратьевой, СА Красовского, АЮ Воронковой, ЕЛ Амелиной, АВ Черняка, НЮ Каширской. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016, 72 с.
4. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА- М», 2015, 64 с.
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015, 64 с.
6. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год. http://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf
7. Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Бутюгина И.Н., Грачева О.Ю., Шагинян И.А., Поликарпова С.В., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Кондратьева Е.И., Аверьянов А.В. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами Burkholderia cepacia complex. Практическая пульмонология 2018; 1: 60-64.
8. Amelina E, Cherniak A, Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstracts 20th ERS Annual Congress. Spain, Barcelona, September 18–22, 2010. Eur. Respir. J. 2010; 36 (Suppl. 54): 885s: 4807.
9. Sousa SA, Ramos CG, Leitao JH. *Burkholderia cepacia complex*: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. Int. J. Microbiol. 2011; 2011. Pii: 607575. Doi: 10.1155/2011/607575. Epub 2010 Aug 3.
10. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. Молекулярная генетика. 2013; 2: 22–30.
11. Horsley A., Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev 2016 Jan 20; (1): CD009529. doi: 10.1002/14651858.CD009529.pub3.
12. 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.
13. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, et al. Can early *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2011; 1: 18.
14. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis. 2012; 11: 461–79.
15. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia complex*. Eur. Respir. J. 2005; 26: PappWallaceKM, BeckaSA, ZeiserET, OhuchiN, MojicaMF, GattaJA, FalleniM, TosiD, BorghiE, WinklerML, WilsonBM, LiPumaJJ, NukagaM, BonomoRA.Overcoming an Extremely Drug Resistant (XDR) Pathogen: Avibactam Restores Susceptibility to Ceftazidime for Burkholderia cepacia Complex Isolates from Cystic Fibrosis Patients. ACS InfectDis. 2017 Jul 14;3(7):502-511. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00020. Epub 2017 Mar 30.
16. ZobellJ. T., KemperA. L., YoungD. C. (2014). The use of doripenem in pediatric cystic fibrosis patients in case of meropenem shortages. *Pediatr. Pulmonol.* 49 E48–E51.10.1002/ppul.22798].
17. Усачева М.В., Красовский С.А. Успешное разрешение двусторонней пневмонии у взрослого больного муковисцидозом с инфицированием респираторного тракта Burkholderia cenocepacia (ST709). XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза». 27-28 апреля 2017года. Сергиев Посад. Сборник тезисов: 86-87.
18. Сергиенко Д.Ф., Аверина И.А., Красовский С.А., Афанасьева М.В. Клинический случай успешного разрешения двусторонней пневмонии, вызванной Burkholderia cepacia complex у больной муковисцидозом. Вестник РУДН 2018; 22(1): 102-105.].

5.2.12. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

Доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.* по данным регистра РФ составила 4,6%. Распространенность A. xylosoxidans в CF центрах обычно менее 10% [1,2]. Роль *Achromobacter spp.* при МВ окончательно не определена, в связи с чем четкой стратегии относительно сроков и объема лечения не разработано. Повторный высев *Achromobacter spp.*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции [2]. К инфицированию *Achromobacter spp.* предрасполагает иммунодефицит. Изучение функции легких больных российской популяции показало, что пациенты, инфицированные *Achromobacter spp.*, имели самые низкие показатели [3].

A. xylosoxidans имеет генетически обусловленную резистентность к аминогликозидам, азтреонаму, тетрациклинам и определенным пенициллинам и цефалоспоринам.
Achromobacter spp. характеризуется способностью формирования биопленки, объясняющей неудачи антибактериальной эрадикационной терапии.

Общие правила антимикробной терапии:

При первом высеве с обострением бронхолегочного процесса используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (Табл. 6) [4, 5] курсом 14–21 день (1 линия - Пиперациллин+Тазобактам /Меропенем/ Триметоприм-сульфаметоксазол; 2 линия - цефтазидим, миноциклин, колистиметат натрия, хлорамфеникол; комбинированная терапия меропенем и ципрофлоксацин (левофлоксацин). Альтернативная терапия: меропенем + миноциклин\ левофлоксацин + хлорамфеникол+ колистиметат натрия [6]. При внутривенной терапии отмечена высокая чувствительность к имипенему/ циластатину (86,4%), пиперациллин-тазобактаму (97,2%), тикарциллину (99,5%), цефоперазон-сульбактаму (98,7%) [7].

1) Внутривенная терапия может сочетаться с ингаляциями колистиметата натрия в течение 3-х месяцев и в сочетании с пероральными антибиотиками (амоксициллин/клавулановая кислота (1 месяц) или триметоприм-сульфаметоксазол (1 месяц))

При хронической инфекции используются длительно ингаляции колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции меропенема (2-я линия); Колистиметат натрия обладает исключительно высокой активностью в отношении *A. xylosoxidans* как ингаляционная, так и форма для внутривенного введения.[8]. Цефтазидим и тобрамицин также могут быть показаны для ингаляционной терапии. У 55% больных с Achromobacter, которые получали ингаляционно цефтазидим, колистиметат натрия или тобрамицин, через три года произошла эрадикация, в отличие от 17% пациентов, которые не получали ингаляционных антибиотиков (p <0,01) [9, 10]
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества

Таблица 6. Антибиотики, применяемые при высеве *Achromobacter* spp.

Название препарата	**Суточная доза дети**	**Суточная доза Взрослые**	**Способ введения**	**Кратность введения**
Амоксициллин+Клавулановая кислота ж,вк (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	60-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9 – 12 г	В/в	3
Цефтазидим * Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25 – 50 мг/кг/сут, старше 2 мес. — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6 г	В/в	3
Меропенем* Код АТХ: J01DH02	250 мг - 500 мг	-	Ингаляции	2
Пиперациллин+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400 - 500 мг/кг	13,5	В/в	3
Триметоприм-сульфаметоксазол, вк Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	В/в и внутрь	3
Доксициклин (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100-200 мг	1 день - 200 мг затем 100 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50-100 мг\кг	2 – 4 г	Внутрь В/в	3-4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат* Код АТХ: J01BA02	500 -1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	2-4 млн ЕД	2 – 4 млн ЕД	Ингаляции	
Колиместат натрия (ColistiFlex 2 MIO I.E. Xellia Pharmaceuticals, Denmark distributed by InfectoPharm Germany	суточная доза 8 мг / кг / день	максимум 480 мг (4 млн) в день	внутривенно	3 раза вдень
Тикарциллин + Клавулановая кислота.	Дети в возрасте от 3 мес. и с весом до 60 кг - 50 мг на 1 кг веса. Максимально 300 мг/кг в сутки Дети с весом свыше 60 кг - 3,1 г	Для взрослых пациентов с весом свыше 60 кг – вводить 4-6 раз в день по 3,1 г, с весом до 60 кг – от 200 до 300 мг/кг в день	В/в	4-6
Цефоперазон + Сульбактам Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг	8 г	В/в	2
Имипенем + Циластатин Код АТХ: J01DH51	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
Имипенем / циластатин Код АТХ: J01DH51	250 мг -500 мг	-	Ингаляции	2
Миноциклин	Детям старше 8 лет назначают в начальной дозе 4 мг/кг массы тела, в дальнейшем - 2 мг/кг массы тела каждые 12ч.	Средняя начальная доза препарата для взрослых составляет 0,2 г, в дальнейшем - 0,1 г каждые 12 ч	Внутрь	2

Примечание: * Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

Литература

1. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, *et al. Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 101-104.
2. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, et al. Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros 2007; 6: 75-78
3. Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, А.Ю. Воронкова и др. Функция легких детей и подростков,

больных муковисцидозом в Российской Федерации. Педиатрия. «Журнал им. Г.Н. Сперанского». 2016. Т.95, №4, с. 131-136.
4. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in Achromobacter xylosoxidans infected cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2010; 9 (1): 51–8.
5. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. Respiratory infection. Cystic Fibrosis. 3 ed. M. Hodson, D. Geddes,A. Bush, eds. London: Edward Arnold, 2007: 137–57.
6. Abbott IJ, Peleg AY.Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioid Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Feb; 36(1):99-110. doi: 10.1055/s-0034-1396929. Epub 2015 Feb 2.
7. Swenson, Colin E.; Sadikot, Ruxana T. (2015-02-01). "Achromobacter Respiratory Infections". Annals of the American Thoracic Society. 12 (2): 252–258. doi:10.1513/AnnalsATS.201406-288FR. ISSN 2329-6933.
8. Biswas S, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Stremler N, Rolain JM. Evaluation of colistin susceptibility in multidrug-resistant clinical isolates from cystic fibrosis, France European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. November 2013, Volume 32, Issue 11, pp 1461–1464.
9. Wang M1, 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. doi: 10.1016/j.jcf.2013.04.013. Epub 2013 May 31.
10. Maria Celeste Marcos, Emma Vazquez Espinosa, Layla Diab Caceres, Tamara Alonso Perez, Ana Martínez Meca, Carolina Cisneros Serrano and Rosa M Giron Moreno Experience with Aerosolized Imipenem in Patients with Cystic Fibrosis and Achromobacter xylosoxidans Journal of Infectious Diseases & Therapy 2017, P1-17. Advanced Online Article. Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Med doi: 10.1101/cshperspect.a009779
11. NHS Lothian – University Hospitals Division Antibiotic Prescribing Guidelines in Adults with Cystic Fibrosis – Version 2.0 Adapted for Use in NHS Tayside January 2015
12. Antibiotic guideline in Adult Cystic Fibrosis

5.2.13. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia относится к неферментирующей Грам «-» флоре, обнаруживается в воде, почве, является важным нозокомиальным патогеном, способна к образованию биофильма.
Информация о перекрестном инфицировании больных МВ в настоящее время противоречива. Распространенность *Stenotrophomonas maltophilia* среди больных МВ очень варьирует, достигая в некоторых центрах МВ 25% [1].
Клиническая значимость *Stenotrophomonas maltophilia* остается неопределенной из-за противоречивых результатов клинических исследований, посвященных корреляции между инфекцией и повреждением легких [2]. Однако недавние исследования показали, что у лиц с МВ хроническая легочная инфекция *Stenotrophomonas maltophilia* является маркером выраженной патологии легких, связана с повышенным риском обострений хронического бронхо-легочного процесса, трансплантации легких и смерти [3-5].
Коинфекция *Stenotrophomonas maltophilia* является фактором риска снижения легочной функции у пациентов с хронической колонизацией дыхательных путей *S. Aureus* [6].
В ряде исследований продемонстрирована достоверная связь хронического инфицирования *Stenotrophomonas maltophilia* и носительства нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [7, 8], а также с более частым обнаружением в мокроте *Aspergillus fumigatus* [9,10, 11] и развитием АБЛА [12]. Кроме того, Aspergillus fumigatus и *Stenotrophomonas maltophilia* являются примером микроорганизмов, которые могут сосуществовать, образуя биопленки, особенно в дыхательных путях пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов с муковисцидозом [13]. Это является серьезным поводом для обследования пациентов с хронической инфекцией *Stenotrophomonas maltophilia* на наличие НТМБ и грибов рода Aspergillus.

Лечение
Единый подход к лечению пациентов с первичным высевом или хронической инфекцией *Stenotrophomonas maltophilia* в настоящее время отсутствует. Антибактериальные препараты, применяемые при высеве *Stenotrophomonas maltophilia* представлены в таблице 7.

Таблица 7. Антибиотики, применяемые при высеве *Stenotrophomonas spp*.

Название препарата	Суточная доза (дети) *	Суточная доза (взрослые)	Способ введения	Кратность введения
Триметоприм-сульфаметоксазол, ж,вк Код АТХ: J01EE01	10-20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутрь, внутривенно	2-3
Хлорамфеникол ж,вк Код АТХ: J01BA01	50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь	3-4
Доксициклин ж,вк Код АТХ: J01AA02	>12 лет: 200 мг один раз в день в 1 день, затем 100 мг один раз в день (можно увеличить до 200 мг в день при необходимости)	200 мг	Внутрь, внутривенно	1-2
Миноциклин Код АТХ: J01AA08	>12 лет: 200 мг		Внутрь, внутривенно	2
Цефтазидим ж Код АТХ: J01DD02	150 мг/кг	9 г	Внутривенно	3
Цефтазидим* Код АТХ: J01DD02	2 г/сут	2 г	Ингаляции	2
Пиперациллин+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	4
Тикарциллин+Клавулановая к-та Код АТХ: J01CR	200-300 мг/кг	12-18 г	Внутривенно	3-4
Ципрофлоксацин, * ж,вк Код АТХ: J01MA02	30-40 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь, внутривенно	2
Левофлоксацин ж,вк Код АТХ S01AX19	20 мг/кг	1 г	Внутрь, внутривенно	1-2
Моксифлоксацин ж,вк Код АТХ: J01MA14	7.5 – 10 мг/кг (макс. 400 мг)	400 мг	Внутрь, внутривенно	1
Тигециклин ж Код АТХ: J01AA12		200 мг	Внутривенно	2

Примечание: *Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях; ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р); вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

Stenotrophomonas maltophilia характеризуется природной устойчивостью к карбапенемам, азтреонаму, аминогликозидам вследствие низкой проницаемости мембраны и развитой системы эффлюкса. Кроме того, большинство изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* продуцируют фермент AAC(6')-lz. а также имеют SmQnr гены, экспрессия которых обуславливает снижение чувствительности к фторхинолонам [14]. Кроме того, эффективность антимикробных препаратов снижается за счет образования *Stenotrophomonas maltophilia* биопленок;
Триметоприм-сульфаметоксазол является препаратом выбора с наиболее подтвержденной клинической активностью и единственным препаратом, для которого установлены пограничные значе-

ния EUCAST (чувствительный ≤4 мг/л, резистентный>4 мг/л). Если триметоприм-сульфаметоксазол не может быть использован для терапии из-за резистентности штаммов или, что встречается более часто, непереносимости сульфонамида, выбор терапии становиться проблематичным. В этих случаях возможно применение различных комбинаций антимикробных препаратов, включающих тикарциллин-клавуланат, миноциклин, тигециклин, колистин, хлорамфеникол и цефалоспорины [15].

Первый высев *Stenotrophomonas maltophilia* при отсутствии клинических признаков обострения хронического бронхолегочного процесса не требует проведения эрадикационной терапии. При наличии клинических проявлений на фоне высева *Stenotrophomonas maltophilia* рекомендуется пероральное назначение антибиотика (триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол). Для детей старше 12 лет может быть назначен в качестве альтернативы доксициклин. Так как триметоприм-сульфаметоксазол обладает бактериостатическим действием, то при лечении тяжелых обострений требуется комбинация препаратов с бактерицидным действием и назначение внутривенной АБТ.

Возможные комбинации препаратов: триметоприм-сульфаметоксазола с тикарциллином-клавуланатом или цефтазидимом [16], тикарциллин-клавуланат с азтреонамом, тикарциллин-клавуланат с колистиметатом натрия, миноциклин с пиперациллин-тазобактамом.

При тяжелом обострении хронического бронхолегочного процесса, вызванном *Stenotrophomonas maltophilia,* в качестве терапии может быть рассмотрено внутривенное введение триметоприм-сульфаметоксазола в высокой дозе (таб.6) [17]

Курс терапии составляет 2-4 недели.

Список литературы:

1. 1. De Vrankrijker AMM, Wolfs TFW, Van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2010; 11 (4): 246–54.
2. 2. Colin AA, Rabin HR. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: guilty or innocent?
3. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1;183(5):564-6. doi: 10.1164/rccm.
4. 3. Hansen CR. Stenotrophomonas maltophilia: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen.
5. Curr Opin Pulm Med. 2012 Nov;18(6):628-31. doi: 10.1097/MCP.
6. 4. Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, Tom S, Tullis E, Ratjen F. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease.
7. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1;183(5):635-40. doi: 10.1164/rccm.201009-1392OC.
8. 5. Waters V, Atenafub EG. Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Chronic Stenotrophomonas maltophilia infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. J Cystic Fibrosis 2013 September; 12 (5), 482-486;
9. 6. Junge S, Gorlich D, den Reijer M, et al. Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent Staphylococcus aureus.PLoS ONE. 2016;11:e0166220;
10. 7. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto AR. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria amongst individuals with cystic fibrosis.J Cyst Fibros 2016 September; 15(5), 619–623;
11. 8. Verregghen M, Heijerman HG, Reijers M, van Ingen J, van der Ent CK. Risk factors for Mycobacterium abscessus infection in cystic fibrosis patients; a case-control study. J Cyst Fibros. 2012 Jul;11(4):340-3. doi: 10.1016/j.jcf.2012.01.006. Epub 2012 Feb 18
12. 9. V Marchac, A Equi, C Le Bihan-Benjamin, M Hodson, A. Bush. Casecontrol study of Stenotrophomonas maltophilia acquisition in cystic fibrosis patients.Eur Respir J. 2004;23:98–10. Paugam A, Baixench MT, Demazes-Dufeu N, Burgel PR, Sauter E, Kanaan R, Dusser D, Dupouy-Camet J, Hubert D. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. Med Mycol. 2010; 48 Suppl 1: S32±6.
13. 11. Красовский С.А., Усачева М.В., Бутюгина И.Н., Амелина Е.Л. Совместная колонизация респираторного тракта S.maltophilia и Aspergillus spp. у взрослых пациентов муковисцидозом. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов: 86-87.
14. 12. Ritz N., Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr. 2005; 164(9):577±82.
15. 13. Melloul E, Luiggi S, Anaïs L, Arné P, Costa J-M, Fihman V, et al. (2016) Characteristics of Aspergillus fumigatus in Association with Stenotrophomonas maltophilia in an In Vitro Model of Mixed Biofilm. PLoS ONE 11(11): e0166325. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166325
16. 14. Crossman, LC, Gould VC, Dow JM., Vernikos GS, Okazaki A, Sebaihia M, D. et al. The complete genome, comparative and functional analysis of Stenotrophomonas maltophilia reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol 2008; 9: R74;
17. 15. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, and Hsueh PR. Therapeutic options for Stenotrophomonas maltophilia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. J AntimicrobChemother 2008; 62: 889-894;
18. 16. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis. 2012; 11: 461–79.
19. 17. Clinical Guidelines:Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2017

5.2.14. Ингаляционная терапия хронической инфекции дыхательного тракта при МВ

Ингаляционная терапия разработана для эрадикации (п. 10.4) и терапии хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (п. 10.5 – контроль за инфекцией) [86]. При хронической инфекции используют тобрамицин в форме раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг) или в форме порошка (Тоби Подхалер, 112 мг) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыва, всего 6 курсов в год (уровень доказательности рекомендаций – высокий, класс рекомендаций – А) или раствор колистиметата натрия (Колистин) 2-4 млн ЕД в сутки постоянно. Азтреонам (Cayston Aztreonam lysine производства Corus Pharma, Inc.) – антибактериальный ингаляционный препарат для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе (препарат не зарегистрирован в РФ, ввозится по жизненным показаниям). В РФ назначается индивидуально при непереносимости тобрамицина и колистина или резистентности к ним. Суточная доза – 75 мг 3 раза в день, всего 225 мг в день. Потребность в год: 6 курсов по 28 дней. При отсутствии данных препаратов возможно временное использование растворов для внутривенного применения ингаляционно: гентамицина, амикацина или бруламицина (Табл. 6). При микозах возможно применение амфотерицина, при *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cepacia complex* – флуимуцила или антибактериальных препаратов для внутривенного введения (на основании зарубежных консенсусов и российского опыта) (Табл. 8). Однако в настоящее время нет доказательных исследований по их применению [20]. Характеристика доказательности рекомендаций рассматривалась нами согласно общепринятой методике (Табл. 8).

Таблица 8. Ингаляционные антибиотики при хронической инфекции дыхательного тракта у больных муковисцидозом

Препарат	Разовая доза	Кратность в сутки	Флора	Примечание
Амикацин, раствор для в/в инъекций#	6-12 лет: 250 мг >12 лет: 500 мг	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Разводить согласно инструкции
Амфотерицин*	1000-2000 МЕ/кг веса в сутки в 1-2 приема	2	При аспергиллезе, кандидозе	50 000 МЕ (1 флакон) развести в 10 мл воды для инъекций. В 1 мл 10 000 МЕ
Тобрамицин, раствор для в/в инъекций#	<2 лет: 40 мг 2-8 лет: 80 мг >8 лет: 160 мг	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Разводить согласно инструкции
Гентамицин раствор для в/в инъекций#	<2 лет: 40 мг 2-8 лет: 80 мг >8 лет: 160 мг	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Минимальный объем при ингаляциях – 3 мл (развести в 0,9% NaCl)

Колистин*	<6 лет: 1 млн ЕД >6 лет: 2 млн ЕД	2-3	*Pseudomonas aeruginosa* *Achromobacter spp*	Разводить согласно инструкции
Азтреонам(Cayston (Aztreonam lysine, Gilead Sciences Inc.)**	75 мг	3	*P. aeruginosa*	Разводить согласно инструкции
Тобрамицин раствор (Брамитоб)*	300 мг	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Готовый раствор
Тобрамицин пудра (Тоби Подхалер)*	112 мг (4 капсулы)	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Вдыхать по 4 капсулы на прием
Цефтазидим, раствор для в/в инъекций#	1 г	2	*Burkholderia cepacia*	Разводить в 3 мл воды для инъекций
Меронем, раствор для в/в инъекций#	6-12 лет: 125 мг >12 лет 250 мг	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Смешать 500 мг с 0,9% NaCl (хранить в разведенном виде не более 18 часов)
Ацетилцистеинтиамфеникол*	>1 год: 125 мг До 12 лет: 250 мг >12 лет: 500 мг	2	*Staphylococcus aureus* *Burkholderia cepacia*	Разводить согласно инструкции

Примечание: * Ингаляционные формы антибиотиков. # -Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированного в инструкции лекарственного средства метода введения разрешается по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях. ** -препарат не зарегистрирован в РФ, назначается и ввозится по жизненным показаниям

5.2.15. Рекомендации для назначения АБТ с учетом критериев доказательной медицины

Рекомендации по применению АБТ представлены в Таблице 8 согласно Североамериканскому консенсусу 2007 г. и 2013 г. [12, 20] с учетом характеристики доказательности рекомендаций (Табл. 9).

Таблица 9. Рекомендации для назначения антибактериальной терапии при муковисцидозе*

Терапия	**Рекомендация**	**Уровень доказательности рекомендации**	**Оценка рекомендации**	**Класс рекомендации**
Терапия ингаляционным тобрамицином при средней тяжести и тяжелом течении заболевания (Брамитоб)**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, от умеренной до тяжелой степени поражения легких и с хроническим высевом синегнойной палочки, настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для улучшения функции легких и качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Высокий	Значительный	A
Терапия ингаляционным тобрамицином при легкой степени тяжести заболевания (Брамитоб)**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и хроническим высевом синегнойной палочки, настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для снижения частоты обострений	Средний	Средний	B

Азтреонам (Aztreonam: легкое заболевание легких - рекомендуем использовать Уверенность в умеренной пользе умеренная Рекомендация: B Aztreonam: умеренная или тяжелая болезнь легких - Настоятельно рекомендуем использовать Достоверность существенной выгоды высока Рекомендация: A	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и хроническим высевом синегнойной палочки, настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для снижения частоты обострений	Средний	Средний	B
Использование азитромицина при хроническом высеве *P. aeruginosa*	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и хроническим высевом *P. aeruginosa,* настоятельно рекомендуется использовать для улучшения функции легких и снижения частоты обострений	Высокий	Средний	B
Профилактическое использование антистафилококковых антибактериальных препаратов	Для людей с МВ не рекомендуется профилактическое использование таблетированных антистафилококковых антибиотиков для улучшения функции легких, качества жизни и снижения частоты обострений	Средний	Отрицательный	D
Другие ингаляционные антибиотики	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом *P. aeruginosa* доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать за или против длительного употребления других ингаляционных антибиотиков (т.е. карбенициллин, цефтазидим, колистин, гентамицин) для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Низкий	-	I
Применение таблетированных антибактериальных препаратов против *P. aeruginosa* в виде монотерапии	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом *P. aeruginosa* недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать за или против рутинного применения длительно таблетированных антисинегнойных антибиотиков для улучшения функции легких и качества жизни, а также снижения частоты обострений	Низкий	-	I
Азитромицин у больных без *P. aeruginosa*	Для людей с МВ от 6 лет и старше без хронического высева *P. aeruginosa* рекомендуется длительное использование азитромицина для снижения частоты обострений	Средний	Незначительный	C

Применение антистафилококковых антибактериальных средств внутрь при хронической *Staphylococcus aureus*-инфекции	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом *Staphylococcus aureus* недостаточно доказательств для рекомендаций за или против рутинного применения таблетированных антистафилококковых препаратов для улучшения функции легких, качества жизни и снижения частоты обострений	Низкий	Незначительный	I

Примечание:
* Рекомендации сделаны по итогам 6898-ми уникальных исследований и основаны на обзоре 137 статей, описывающих 84 исследования, из которых 57 были включены в рекомендации 2007. [12, 85 Internet address: www.atsjournals.org]
** Тяжесть заболевания легких определяется по ОФВ1 следующим образом: нормальная – 90% от должного; легкие нарушения – 70-89% от должного; умеренные нарушения – 40-69% и тяжелые нарушения – менее 40% от должного [12].

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
2. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. Clin. Microbiol. Infect. 2012; 18 (6): 567–74.
3. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз – медико-социальная проблема. М., Ярославль: Печатный дом, 2013.
4. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. 2009; 5: 15–20.
5. Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. The ISME Journal. 2011; 5 (1): 20–9.
6. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediat. Scand. 1982; 301 (Suppl.): 33–54.
7. Lahiri T, Waltz DA. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 2001; 108 (4): 62.
8. Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: S304–8.
9. Alan R, Smyth, Scott C Bell, Snezana Bojcin, et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014; 13: 23–42.
10. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 24–30.
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 957–69.
13. Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Pediatr. Pulmonol. 2001; 32: 277–87.
14. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur. Respir. 2007; 29: 522–6.
15. Berezin E. Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree. Infection. 1987; 15: 288–94.
16. Prandota J. Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. Drugs. 1988; 35: 542–78.
17. Vic P, Ategbo S, Turck D, et al. Efficacy, tolerance, and 763 antibiotic therapy against *P. aeruginosa* in CF pharmacokinetics of once daily tobramycin for *Pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1998; 78: 536–9.
18. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009.
19. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 802–8.
20. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–9.
21. Lietman PS. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis; β-lactam antibiotics. Chest. 1988; 94: 115–8.
22. Smith MJ, White LO, Bowyer H, et al. Pharmacokinetics and sputum penetration of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. Antimicrob. Agents Chemother. 1986; 30: 614–6.
23. Hunt BE, Weber A, Berger A, et al. Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 34–9.
24. Levy J, Smith AL, Koup JR, et al. Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. J. Pediatr. 1984; 105: 117–24.
25. Levy J. Antibiotic activity in sputum. J. Pediatr. 1986; 108: 841–6.
26. Ramphal R, Lhermitte M, Filliat M, Roussel P. The binding of anti-pseudomonal antibiotics to macromolecules from cystic fibrosis sputum. J. Antimicrob. Chemother. 1988; 22: 483–90.
27. Grimwood K, To M, Rabin HR, Woods DE. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33: 41–7.
28. Shibl A. Effect of antibiotics on production of enzymes and toxins by microorganisms. Rev. Infect. Dis. 1983; 5: 865–75.
29. Dalhoff A, Doering G. Interference of ciprofloxacin with the expression of pathogenicity factors of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Adam D, Hahn H, Opferkuch W, eds. The Influence of Antibiotics on the Host-parasite Relationship II. Berlin: Springer, 1985: 246–55.
30. Regaard AR, Bjuro K, Bukholm G, Berdal BP. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors: modifications by subinhibitory concentrations of carbenicillin or gentamycin. Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. 1986; 94: 63–8.
31. Cantin AM, Woods DE. Protection by antibiotics against myeloperoxidase-dependent cytotoxicity to lung epithelial cells *in vitro*. J. Clin. Invest. 1993; 91: 38–45.
32. Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST, et al. Adaptive resistance to tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. J. Antimicrob. Chemother. 1996; 37: 1155–64.
33. 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. 34. 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.
34. De Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. Clin. Pharmacokinet. 1987; 13: 228–53.
35. 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.
36. 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.
37. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. Pediatr. Infect. Dis. 1987; 6: 1111–26.
38. Szaff M, Hoiby N, Flensborg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Acta Paediat. Scand. 1983; 72: 651–7.
39. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2003; 2: 29–34.
40. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. Eur. Respir. J. 2006; 27: 937–43.

41. Ratjen F, Doring G, NiKolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. Lancet. 2001; 358 (9286): 983–4.
42. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerdations in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2012; 47 (2): 125–34.
43. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004; 60: 67–74. 45. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2014. www.rbht.nhs.uk/childrencf (дата обращения: 10.06.2014).
44. Cystic Fibrosis in children and adults. The Leeds Method of Management. November 7, 2008, St. James's University Hospital, UK.
45. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ, et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult with cystic fibrosis. Lancet. 1987; 1: 235–7.
46. Shalit I, Stutman HR Marks MI, et al. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. Am. J. Med. 1987; 82: 189–95.
47. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis:
48. comparative study vs. Ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16: 97–105.
49. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, et al. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis:
50. aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 8: 858–65.
51. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1997; 23: 330–5.
52. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 23–92.
53. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease control subjects. J. Clin. Invest. 1997; 100: 2588–95.
54. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. Journal of Cystic Fibrosis. 2011; 10 (1): 54–61.
55. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. Lancet. 1985; 1: 865.
56. MacLusky I, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr. Pulmonol. 1989; 7: 42–8.
57. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotic treatment of initial colonization with postpones infection and prevent deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis by early treatment. Lancet. 1991; 338 (8769): 725–6.
58. Ryan G, Singh MKD. Inhaled antibiotics for longterm therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011; Issue 3. Art. No.: CD001021. DoI: 10.1002/14651858. CD001021.pub2.
59. Hoiby N. Pseudomonas in Cystic Fibrosis: past, present, future. The Fourth Joseph Levy Lecture. Cystic Fibrosis Trust, Berlin, June 1998: 1–25.
60. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosae* radicationin patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012; 67 (10): 853–59.
61. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for interrmittent *Pseudomonas aeruginosa* colonizationin cystic fibrosis patients: 15 years experience. J. Cyst. Fibros. 2008; 7 (6): 523–30.
62. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, et al. Placebocontrolled, double-blind, randomized study of aerolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 88–92.
63. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (6): 841–9.

64. Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006: Issue 4. Art. No.: CD004197 (updated 2010) DOI:10.1002/14651858.CD004197. pub3.
65. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2011; 165: 847–56.
66. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42: 610–23.
67. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *P. aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2013; 12 (1): 29–34.
68. Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis J. Pediatr. 2001; 139: 572–7.
69. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. European Journal of Clinical Pharmacology. 2004; 60 (2): 67–4.
70. Sorde R, Pahissa A, Rello J. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Infect. Drug Resistance. 2011; 4: 31–41.
71. Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1997; 23: 330–5.
72. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. J. Antimicrob. Chemother. 1987; 19: 831–38.
73. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. Eur. J. Clin. Microbiol. 1987; 6: 618–22.
74. Jensen T, Pederson SS, Hoiby N, et al. Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. Antibiot. Chemother. 1989; 42: 237–46.
75. Amelina E, Cherniak A, Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstracts 20th ERS Annual Congress. Spain, Barcelona, September 18–22, 2010. Eur. Respir. J. 2010; 36 (Suppl. 54): 885s: 4807.
76. Sousa SA, Ramos CG, Leitao JH. *Burkholderia cepacia complex*: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. Int. J. Microbiol. 2011; 2011. Pii: 607575. Doi: 10.1155/2011/607575. Epub 2010 Aug 3.
77. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. Молекулярная генетика. 2013; 2: 22–30.
78. 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.
79. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, et al. Can early *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2011; 1: 18.
80. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis. 2012; 11: 461–79.
81. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia complex*. Eur. Respir. J. 2005; 26: 305–8.
82. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2010; 9 (1): 51–8.
83. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. Respiratory infection. Cystic Fibrosis. 3 ed. M. Hodson, D. Geddes,A. Bush, eds. London: Edward Arnold, 2007: 137–57.
84. De Vrankrijker AMM, Wolfs TFW, Van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2010; 11 (4): 246–54.
85. Waters V, Yau Y, Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and

effect on lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 635–40.
86. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists.
87. Pharmacotherapy. 2010; 30 (6): 562–83.

5.2.16. Антибактериальная терапия микобактериозов.
Разработчики: Каширская – д.м.н., проф.. , Ларионова Е.Е- к.б.н., Л.Н. Черноусова –д.б.н.

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

Диагностически значимыми критериями микобактериоза у больных МВ являются: положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или МБТ на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [1,2,3,4,5,6]. Критерии доказательства – 1А

С целью контроля эффективности химиотерапии не реже, чем в 3-6 месяцев необходимо проводить посев мокроты на выявление патогенных НТМБ или МБТ в диагностическом материале (мокрота) [1,6]. Критерии доказательства – 1С

Критерием эффективного лечения является отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала (мокрота) [1,2,3,4,5,6]. Критерии доказательства – 1А

После завершения курса химиотерапии микобактериоза необходимо постоянное динамическое наблюдение за состоянием больного и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев лабораторное обследование на наличие или отсутствие НТМБ или МБТ в диагностическом материале мокроте. Критерии доказательства – 2А

Литература

Большинство схем лечения сводятся к рекомендациям, представленным в данном разделе. Мы представляем главные моменты, взятые из Согласованных рекомендаций Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом, изданных в 2015 году в журнале Thorax [4,5].

При выборе антибиотиков следует ориентироваться на тест на лекарственную чувствительность, но не руководствоваться им. Важным представляется базовое и промежуточное исследование на токсичность препарата.

Режимы приема антибиотиков представлены в Таблице 1, а значимые побочные эффекты/явления токсичности описаны в Таблице 2.

5.2.16.1. Антибиотикотерапия микобактериоза, вызванного *M.abscessus*

Учитывая недостаток данных клинических испытаний, существует большое разнообразие назначаемых режимов терапии. Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии больных МВ при *M.abscessus* [4,5]:

- проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями *M.abscessus* complex – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения;
- интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) в сочетании с амикацином внутривенно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов: внутривенно тигециклин, имипенем или цефокситин, что определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам; Длительность фазы интенсивного лечения зависит от степени тяжести заболевания, результатов назначенного лечения и переносимости пациентом лекарственной схемы;
- поддерживающая фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) и ингаляции амикацином в сочетании с двумя-тремя из следующих дополнительных антибиотиков перорально: миноциклин, клофазимин, моксифлоксацин и линезолид. Выбор препаратов определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам;
- лечением пациентов с микобактериозом, вызванным НТМБ из группы *M.abscessus* complex должны совместно заниматься специалисты по МВ и микобактериозам, поскольку довольно часто у таких пациентов появляется лекарственная непереносимость и интоксикация, и тогда требуется изменить схему приема антибиотиков;
- категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы *M.abscessus* complex.
-

Комментарии:

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

Возникает все больше опасений по поводу того, что лечению пациентов с инфекцией, вызванной *M.abscessus*, у которых имеется либо ген erm [7] (что фенотипически выражается в индуцибельной резистентности к макролиду), либо мутация 23S rRNA (что приводит к высокой конститутивной резистентности к макролиду) может препятствовать переход с внутривенной на пероральную терапию (учитывая относительно низкую эффективность перорального приема антибиотиков), и, в таком случае, может быть показана продолжительная/сверхпродолжительная внутривенная терапия двумя и более эффективными антибиотиками.

Наряду с амикацином, имипенем является одним из препаратов выбора в качестве сопутствующей внутривенной терапии; препарат имеет высокую активность in vitro, в то время как профиль побочных эффектов благоприятнее, чем у цефокситина и тигециклина.

Активность in vitro кларитромицина несколько выше, чем у азитромицина, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена erm [7] противоречивы [8,9,10]. Кларитромицин является более мощным ингибитором ферментной системы P450, чем азитромицин, поэтому побочные взаимодействия препаратов с ним более распространены.

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

Фторхинолоны и миноциклин/доксициклин редко демонстрируют активность in vitro, хотя они и включены в стандартную схему лечения [8].

Клофазимин обладает значительной активностью in vitro в отношении *M.abscessus* [11].

Таблица 10. Схема применения антибиотиков для лечения заболеваний легких, вызванных микобактериями *Micobacterium avium* complex (MAC) и *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) при МВ [1].

Антибиотик	Способ применения	Дозировка для детей/подростков	Дозировка для взрослых
Амикацин* ж Код АТХ: J01GB06	Внутривенно	Детям: 15-30 мг/кг раз в день Подросткам: 10-15 мг/кг раз в день Максимальная доза: 1500 мг в день	10-30 мг/кг раз в день Или 15 мг/кг в день двумя отдельными дозами Применять раз в день в течение 3 недель
Амикацин*†‡	Ингаляция небулайзером	250-500 мг 1 или 2 раза в день	250-500 мг 1 или 2 раза в день
Азитромицин ж,вк Код АТХ: J01FA10	Перорально	Детям: 10-12 мг/кг раз в день Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг раз в день

Цефокситин Код АТХ: J01DC01	Внутривенно	50 мг/кг три раза в день (максимальная доза – 12 г/день)	200 мг/кг тремя отдельными дозами (максимальная доза – 12 г/день)
Кларитромицин ж,вк Код АТХ: J01FA09	Перорально	7,5 мг/кг два раза в день (максимальная доза – 500 мг)	500 мг два раза в день§
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	Внутривенно	Не рекомендуется	500 мг два раза в день§
Клофазимин†¶	Перорально	1-2 мг/кг раз в день (максимальная доза – 100 мг)	50-100 мг раз в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) ж, вк Код АТХ: J01EE01	Перорально	10-20 мг/кг два раза в день по триметоприму	960 мг два раза в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) Код АТХ: J01EE01	Внутривенно	10-20 мг/кг два раза в день по триметоприму	1,44 г два раза в день
Этамбутол ж Код АТХ: J04AK02	Перорально	Младенцам и детям: 15 мг/кг раз в день, подросткам: 15 мг/кг раз в день	15 мг/кг раз в день
Имипенем ж Код АТХ: J01DH51	Внутривенно	15-20 мг/кг два раза в день (максимальная доза – 1000 мг)	1 г два раза в день
Линезолид** ж Код АТХ: J01XX08	Перорально	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза- 600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Линезолид** Код АТХ: J01XX08	Внутривенно	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза- 600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Моксифлоксацин вк Код АТХ: J01MA14	Перорально	7,5-10 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг раз в день
Миноциклин Код АТХ: J01AA08	Перорально	2 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 200 мг)	100 мг два раза в день
Рифампин (рифампицин) ж Код АТХ: J04AB02	Перорально	10-20 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 600 мг)	<50 кг 450 мг раз в день >50 кг 600 мг раз в день
Рифабутин ж Код АТХ: J04AB04	Перорально	5-10 мг/кг раз в день (максимальная доза – 300 мг)	150-300 мг раз в день 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента CYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор CYP3A4
Стрептомицин* ж Код АТХ: J01GA01	Внутримышечно/ Внутривенно	20-40 мг/кг раз в день (максимальная доза – 1000 мг)	15 мг/кг раз в день (максимальная доза – 1000 мг)
Тигециклин†† ж Код АТХ: J01AA12	Внутривенно	8-11 лет: 1,2 мг/кг два раза в день (максимальная доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза - 100 мг, затем – 50 мг 1 или 2 раза в день	Ударная доза -100 мг, затем – 50 мг 1 или 2 раза в день

* Регулируйте дозировку в соответствии с уровнем. Обычно начальная доза составляет 15 мг/кг для получения максимального уровня в 20-30 μг/мл и минимального уровня <5-10 микрограммов/мл
†При хорошей переносимости
‡Смешанный с физраствором
§ Для пациентов с весом менее 55 кг врачи рекомендуют дозу 7,5 мг/кг два раза в день
¶Доступно только в США при подаче заявки в Администрацию по продуктам питания и лекарствам США на проведение клинических испытаний нового лекарственного препарата
*Обычно применяют с большой дозой (100 мг в день) пиридоксина (Витамин B6) для сокращения риска появления цитопении
†† Многие врачи рекомендуют предвведение одного или более противорвотных средств до введения основного средства, и/или постепенную эскалацию дозы от 25 мг каждый день для уменьшения тошноты и рвоты

Примечание: ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р); вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Таблица 11. Важные побочные/токсические действия антибиотиков и рекомендуемые методы контроля за бактериями MAC и MABSC при МВ [1].

Препарат	**Частые побочные/токсические действия**	**Методы контроля**
Амикацин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови* 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
Клофазимин	Пигментация кожи† Энтеропатия (иногда имитирующая недостаточность поджелудочной железы)† Тошнота и рвота	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики
Ко-тримоксазол	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики

Этамбутол	Неврит зрительного нерва Периферическая невропатия	Проверка симптоматики (потеря цветового зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения‡ Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
Имипенем	Гепатит	Печеночные пробы
Имипенем (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
Линезолид	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов
Моксифлоксацин	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ
Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
Рифампин и рифабутин	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения Почечная недостаточность (рифампин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Проверка симптоматики Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Анализы крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
Рифабутин	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики Проверка симптоматики

Стрептомицин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
Тигециклин	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит Гипопротеинемия Билирубинемия	Проверка симптоматики Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови§ Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови
* Для получения максимального уровня в 20-30 μг/мл и минимального уровня <5-10 μг/мл. †Токсическое действие может сохраняться спустя 3 месяца после прекращения приема клофазимина из-за длительного периода полувыведения. ‡При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры §У лиц с почечной достаточностью		

5.2.16.2. Антибиотикотерапия микобактериозов, вызванных MAC (*Mycobacterium avium* complex)

Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии больных МВ инфицированных MAC (*Mycobacterium avium* complex):

Одна и та же схема лекарственной терапии рекомендована для всех видов культур, относящихся к группе MAC;

В случае с чувствительной к кларитромицину формой поражения нетуберкулезными микобактериями легких (НТМБЛ) группы MAC применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампина и этамбутола [12];

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

Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБЛ группы MAC.

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

положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей;

рентгенологическая картина образования в легких каверн или тяжелой инфекции;

системные признаки заболевания;

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

Комментарии:

Пациенты с высокой бактериальной нагрузкой (согласно положительному результату в тесте микроскопии мазка мокроты, наличию каверны и/или существенных воспалительных процессов в легких, или систематических симптомов на рентгене) могут почувствовать улучшения после первоначального (1-3 месяца) курса инъекций амикацина или стрептомицина в дополнение к стандартному курсу лечения из трех препаратов для пациентов с заболеваниями легких, вызванными MAC. Имеющиеся данные не показывают различий между токсичностью при приеме 15 мг/кг амикацина 1 раз в день или 25 мг/кг три раза в неделю [13].

Применение амикацина в виде аэрозоля вместо внутривенного аминогликозида может быть более предпочтительным ввиду менее тщательного наблюдения и меньшего токсического действия, однако данные результатов лечения остаются неполными, и эффективность такого лечения для пациентов с каверной легких, с субтерапевтическими уровнями лекарств сомнительна.

Основными факторами риска для развития у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, устойчивости к кларитромицину являются макролидная монотерапия и предыдущее лечение макролидами с несоответствующими дополняющими препаратами. Поэтому, необходимо незамедлительно прекратить прием макролидов (обычно прописываемых в качестве противовоспалительных препаратов при МВ) после изоляции микобактерий, при этом макролиды никогда не должны прописывать для лечения заболеваний легких, вызванных МАС, без двух соответствующих дополняющих препаратов.

Макролидная терапия обычно не рекомендована при заболеваниях легких, вызванных МАС, при устойчивости к кларитромицину [12] однако макролиды могут оказывать благоприятное влияние при МВ благодаря своим свойствам не-антибиотиков. Кларитромицин-устойчивые пациенты с заболеваниями легких, вызванными МАС, могут испытывать эффект от лечения парентерального аминогликозида, рифамицина (обычно рифабутина) и этамбутола в сочетании с одним или несколькими дополняющими препаратами (учитывая небольшое количество данных практических рекомендаций) [12,14,15], такими как хинолон или клофазимин. Рифабутин может давать положительный эффект при лечении кларитромицин-устойчивых пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, однако часто проявляются побочные действия (особенно, патологическое изменение крови, расстройство желудочно-кишечного тракта, полиартралгия), которые требуют снижения дозы или полной остановки лечения [16,17,18].

Для отдельных пациентов с локальной бронхоэктатической болезнью тяжелой формы может потребоваться хирургическая резекция, однако эта процедура не подходит для пациентов с МВ из-за большой вероятности распространения бактерий МАС.

Офтальмологическая токсичность этамбутола с большей вероятностью возникает у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, чем у пациентов с туберкулезом, получающих лечение, ввиду более длительного проведения терапии. Пациенты, которым прописан этамбутол, должны регулярно проводить оценку четкости зрения, цветовое зрение, однако, визуальные симптомы такого побочного действия часто проявляются до проведения тестов. Поэтому пациенты должны быть предварительно осведомлены о возможных побочных действиях этамбутола, и самостоятельно сообщать об изменениях в зрении, после чего лечение этамбутолом необходимо приостановить до проведения офтальмологического обследования.

Нередко у пациентов с МВ изолируется более одного вида НТМБ [19,20]. В таких случаях, рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяются постоянно, и какая/какие являются причиной появления заболевания.

Заболевания легких, вызванные НТМБ, нередко сочетаются аллергическим бронхолёгочным аспергиллезом и/или высевами грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах бронхоальвеолярного лаважа. Поскольку рифамицины ускоряют почечный метаболизм азоловых противогрибковых препаратов, лечение аспергиллеза при заболеваниях легких, вызванных МАС, представляется более сложным. Первый способ – применять рифабутин вместо рифампина (лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству цитохрома P450) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и вориконазолом или позаконазолом, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов рифабутина, чем вориконазол, с корректировкой дозировки в соответствии с уровнями концентраций [21,22]. При недоступности терапевтического лекарственного мониторинга вместо рифампина может применяться амикацин через небулайзер или клофазимин [23].

Литература:

1. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение 11) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза/
2. CLSI. Susceptibility testing of *Mycobacteria, Nocardiae, and Aerobic Actinomycetes:* Approved Standards, Second Edition. M24-2, Vol. 26, No.23, 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA
3. Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, Michael R Loebinger, Heather Milburn, MarkNightingale, 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
4. 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
5. 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
6. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РОФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с.
7. 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.
8. Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massillense infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med 2012 и 186:917–25.
9. 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 и 69:1559–63.
10. Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in Mycobacterium abscessus. Antimicrob Agents Chemother 2014 и 58:3828–36.
11. van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. Antimicrob Agents Chemother 2012 и 56:6324–7.
12. 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.
13. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. Clin Infect Dis 2004 и 38:1538–44.
14. 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.
15. 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.
16. 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 и 594–8., 21:.
17. 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 и 23:983–9.

18. 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.
19. 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 и 167:828–34.
20. 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 и 11:36–44.
21. Schwiesow JN, Iseman MD, Peloquin CA. Concomitant use of voriconazole andrifabutin in a patient with multiple infections. Pharmacotherapy2008 и 28:1076–80.
22. 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 и 23:545–52.
23. Field SK, Cowie RL. Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. Chest 2003 и 124:1482–6.

5.2.17. Аспергиллез при муковисцидозе

Разработчики: Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н- д.м.н., проф., Васильева В.С, Т.С. - д.м.н., проф., Богомолова -к.б.н.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. , С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Развитию микозов легких у больных МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия. Основные возбудители микозов легких у больных МВ – *Aspergillus* spp., которые могут колонизировать дыхательные пути, а также вызывать инвазивный аспергиллез (ИА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Другие микромицеты у больных МВ микозы органов дыхания вызывают очень редко.

По данным различных исследований, частота выделения грибов-потенциальных возбудителей микозов легких из респираторных субстратов больных МВ увеличивается с возрастом и достигает 57% [1,2,3]. Средний возраст пациента на момент первого эпизода выделения таких грибов из респираторных субстратов составляет 12 лет [1,4].

Наибольшее клиническое значение имеет выявление в респираторных субстратах больных МВ *Aspergillus* spp. В последние годы возросла частота выделения *Fusarium* spp., *Exophiala dermatitidis, Scedosporium apiospermum* и *Scedosporium prolificans*, роль которых в патогенезе микозов легких у больных МВ четко не определена [1,4,5]. Выделение *Candida* spp. из БАЛ, мокроты и других респираторных субстратов следует расценивать как колонизацию, не требующую медикаментозного лечения (A II) [5].

В настоящее время в Российском регистре больных МВ не представлены данные о частоте микозов легких. Результаты проведенного в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014-2017 гг. исследования свидетельствуют, что частота различных форм аспергиллеза у больных МВ составляет 10,5% [6].

5.2.17.1 Распространенность *Aspergillus* spp.

Aspergillus spp. обладают высокой адаптационной способностью, обильно спороносят в различных условиях, устойчивы к воздействиям внешней среды, хорошо растут в почве, компосте и органических отбросах, а также активно колонизируют пищевые продукты (специи, кофе, чай, фрукты, мука). Споры *Aspergillus* spp. постоянно присутствуют в воздухе атмосферы и внутри помещений, их часто обнаруживают в пыли, на растениях, строительных материалах, в кондиционерах или обогревателях, в системах вентиляции и водоснабжения.

Aspergillus spp. являются одними из наиболее частых контаминантов жилых помещений. В результате исследования в Северной Америке выявлено плесневое поражение в 27-36% домов. В Европе плесневые грибы обнаружены в 15-46% домов. При наличии признаков плесневого поражения концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе жилых помещений увеличивается многократно [7]. Согласно проведенным в Санкт-Петербурге исследованиям, частота выявления *Aspergillus* spp. в воздухе жилых помещений с визуальными признаками плесневого поражения достигала 93% [8].

Поскольку *Aspergillus* spp. распространены повсеместно, полностью исключить контакт пациента с этими грибами невозможно, но следует стремиться снизить количество вдыхаемых спор. Для снижения риска проникновения спор *Aspergillus* spp. в дыхательные пути больных МВ необходимо предотвращать появление очагов роста грибов как в больничных, так и в жилых помещениях. Для этого следует контролировать температурно-влажностный режим в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков роста плесени в помещениях необходимо перевести больных МВ в другое место. Необходимо избегать контакта больных МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений. В жилых и больничных помещениях, в том числе в поликлиниках, не должно быть цветов в горшках.

Aspergillus spp. производят споры размером 2-4 мкм, достаточно мелких, чтобы с потоком воздуха попасть в нижние отделы респираторного тракта. Факторами патогенности *Aspergillus* spp являются способность к росту при температуре 37^{0}C и выше, наличие ферментов (протеаз, фосфолипаз), токсинов (глиотоксина, фумигалина) и ингибиторов иммунной системы.

В зависимости от состояния иммунной системы пациента *Aspergillus* spp. способны колонизировать дыхательные пути, а также вызывать Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и инвазивный аспергиллез.

5.2.17.2. Колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp.

Согласно международным рекомендациям, о колонизации дыхательных путей больных МВ свидетельствует выявление *Aspergillus* spp. в ≥ 50% образцов мокроты или в течение ≥6 месяцев в год в сочетании с отсутствием инструментальных признаков ухудшения легочной функции и клинических признаков обострения МВ [9,10].

У больных МВ в РФ частота колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. составляет 19% [6]. При выявлении колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. у больных МВ показано проведение обследования для исключения АБЛА, ХАЛ или инвазивного аспергиллеза легких.

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей на функцию дыхания больных МВ. Вопрос о необходимости проведения антифунгальной терапии, ее длительности, выборе препарата при колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей больных МВ не решен [9,11].

5.2.17.3. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

У больных МВ наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus* spp., является аллергический бронхолегочный аспергиллез – хроническое иммунопатологическое заболевание, которое без лечения приводит развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности.

АБЛА у больных МВ впервые описали в 1965 г. Частота развития АБЛА у больных МВ варьирует от 2% в США и Канаде до 14% в странах Европы [12,13]. В РФ у больных МВ частота АБЛА составляет 5,7% [6].

Основными возбудителями АБЛА являются *Aspergillus fumigatus* (>90%), реже – *A. niger*, *A.flavus* и другие *Aspergillus* spp. [5]. Возбудители АБЛА чувствительны *in vitro* к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам, но устойчивы к флуконазолу.

Клинические проявления. Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов.

Основными клиническими признаками обострения АБЛА являются неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактеральных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции.
Выделяют пять стадий АБЛА: острую, ремиссию, обострение, ГСК-зависимую и фиброз. Следует отметить, что у больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии выделить не удается. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от системных ГКС, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности [5].

Диагностика.
Диагностика АБЛА при муковисцидозе сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса и «фонового» заболевания.
При рентгенографии и 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 системных ГКС; 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.
При исследовании ФВД в ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания – сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.
Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* spp. у 20–60% больных.
Эозинофилию периферической крови > $0{,}4 \times 10^9$/л обычно выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, а во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.
Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, у больных МВ обычно более 500 мкг/л. Во время ремиссии в поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или БА без АБЛА. Сенсибилизацию к *Aspergillus fumigatus* также можно определять с помощью теста активации базофилов.
Генетическое обследование с выявлением антигенов HLA DR2/DR5 и DR4/DR7 позволяет выявить группу больных с высоким риском развития АБЛА.
Кроме указанных диагностических мероприятий, необходимо обследование жилых и производственных помещений для исключения их контаминации *Aspergillus* spp.

Методы диагностики:
- КТ легких;
- определение общего IgE, специфических IgE и IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- кожные пробы с антигеном *Aspergillus*
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;

- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики
- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ, ОФВ1, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE > 500 ед/мл;
- наличие специфических IgE к *Aspergillus* или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus;*
- наличие специфических IgG к *Aspergillus;*
- изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии[14].

Лечение.
В острой стадии АБЛА основой лечения является применение системных ГКС, при хроническом течении АБЛА – азольные антимикотики: вориконазол и итраконазол. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон по 0,5–2,0 мг/кг/сут в течение 7–14 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата снижают и продолжают его применение через день в течение 1–3 мес.
Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются.
При рецидиве вновь применяют преднизолон, после снижения активности АБЛА назначают вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению азолов является зависимость от ГКС, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение азолов у таких больных позволяет достоверно уменьшить применение системных ГКС, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. Вориконазол разрешен к применению у детей старше 2-х лет с использованием педиатрических доз. Итраконазол не разрешен к применению у детей.
При использовании вориконазола и других азолов 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.
Определение концентрации азольных антимикотиков в плазме крови – важное условие эффективной терапии (А II). Определение концентрации вориконазола в плазме крови (рекомендуемые показатели – 2–6 мг/л) следует провести во 2–5-е сутки после начала его применения, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (А II).
Применение ингаляционных ГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных ГКС, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения системных и ингаляционных ГКС, азольных антимикотиков для предотвращения фиброза легких не определена [5].
Есть описания эффективного применения антагонистов лейкотриена D4, антител к IgE, а также иммунотерапии с антигенами *Aspergillus,* но эффективность и безопасность этих методов не была определена в РКИ.
Удаление *Aspergillus* spp. из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.
Профилактика. Больные муковисцидозом не должны жить и работать в помещениях, пораженных плесневыми грибами.
Выбор противогрибкового препарата:

взрослые

- вориконазол п/о 400 мг/сут (**A II**);
- итраконазол п/о 200 – 400 мг/сут (**A II**).
  дети 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела < 50 кг
- вориконазол п/о 9 мг/кг 2 раза в сутки (**A II**).

5.2.17.4 . Хронический аспергиллез легких

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Хронический аспергиллез легких – сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллому, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый инвазивный аспергиллез [15,16]. Следует отметить, что у больных муковисцидозом ХАЛ протекает преимущественно как нодулярный аспергиллез или подострый инвазивный аспергиллез, не все перечисленные варианты ХАЛ на сегодняшний день описаны у данной категории больных. Возможно сочетание ХАЛ и аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

ХАЛ развивается у 2-5% больных МВ. В нашей стране частота ХАЛ у больных МВ составляет 4,2%. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th-17 лимфоцитов [**17**]. Многие больные МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы системных ГКС. 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.* Возбудители обычно чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам. Однако, при длительном лечении возможно развитие устойчивости возбудителей к азольным антимикотикам [5].

Клинические проявления. ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее заболевание. В отличии от пульмонологических больных и пациентов, перенесших туберкулез, для которых характерен вариант хронического кавернозного аспергиллеза, основной радиологический признак ХАЛ у больных МВ – наличие одиночных нодулярных образований, обычно позитивных на ПЭТ КТ, и множественных бронхоэктазов с перибронхиальной инфильтрацией. Значительно реже выявляют полости в легких. У части больных выявляют аспергиллому или «грибной шар», которая представляет собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus* spp.

Нодулярный аспергиллез – форма ХАЛ, на КТ напоминающая туберкулому, ревматоидный узелок или карциному легкого. Нодулярный аспергиллез – ранняя форма ХАЛ, протекает преимущественно бессимптомно. Диагностируют при гистологическом исследовании биоптата или операционного материала, при котором обычно не выявляют инвазивного поражения окружающей легочной ткани.

Одиночная аспергиллома – содержащая «грибной шар» одиночная полость, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза, у иммунокомпетентного пациента с минимальными симптомами и без радиологических признаков прогрессии в течение ≥3 месяцев наблюдения. Обычно вначале возникает колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, а лишь затем аспергиллома. В большинстве случаев аспергиллому выявляют в верхней доле правого легкого (50–75%), реже – в верхней доле левого легкого (20–30%). Без лечения возможно прогрессирование с развитием других вариантов ХАЛ.

Хронический кавернозный аспергиллез – одна или несколько полостей, содержащих аспергиллому, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза, у пациента с пульмональными или системными симптомами и радиологическими признаками прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза) в течение ≥3 мес. наблюдения. Вариант ХАЛ, характерный для пациентов, перенесших туберкулез.

Вначале обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод

кровохарканья, у 10–20% – легочное кровотечение. Кроме того, распространёнными осложнениями являются развитие фиброза и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием подострого инвазивного аспергиллеза или специфического плеврита. Риск развития подострого инвазивного аспергиллеза повышен при иммуносупрессии (длительное применение системных ГКС и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергилломах.

Хронический фиброзирующий аспергиллез – осложненный вариант ХКА с формированием фиброза в ≥2 долях легких и нарушением функции внешнего дыхания. Фиброз может развиваться как с уплотнением ткани легкого, так и с формированием полостей с фиброзом окружающей ткани. Наиболее часто протекает с периодическими обострениями, нарастанием синдрома воспаления и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Подострый инвазивный аспергиллез (прежнее название – хронический некротизирующий аспергиллез) – развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток, редко – у иммунокомпетентных людей. Факторы риска – СПИД, применение ГКС при ХОБЛ, использование иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), сахарный диабет, алкоголизм, хроническая гранулематозная болезнь.

По определению, 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 у больных МВ часто принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [5].

Диагностика.

Основные методы диагностики ХАЛ – КТ легких, микроскопия и посев БАЛ, а также определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. В ходе обследования необходимо исключить наличие АБЛА и ИА легких.

При КТ легких следует учитывать изменения бронхиального дерева, характерные для МВ, проявления ХАЛ, а также возможную сопутствующую бактериальную инфекцию. У больных ХАЛ 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»).

Чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет около 90%. При этом у 50% больных МВ выявляют повышение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови без клинико-рентгенологических признаков ХАЛ. Изолированное повышение уровня специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови без дополнительных критериев диагностики ХАЛ не является основанием для проведения антимикотической терапии (**B II**).

Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200–2000 Ед/л), иногда определяют специфический IgE. При ХАЛ у больных МВ эффективно определение галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad) в БАЛ, менее эффективно – в сыворотке крови.

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

При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХАЛ – исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики [5].

Методы диагностики:

1. КТ легких;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- определение галактоманнана в БАЛ (тест Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad);
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики:
- Ухудшение течения МВ, отсутствие или неполный ответ на 2-4 –недельный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия, наличие КТ признаков хронического аспергиллеза легких, наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [15].

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

Лечение ХАЛ у больных МВ состоит из длительного применения противогрибковых ЛС, лечения «фонового» заболевания и уменьшения ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургического удаления очагов поражения. Больные ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива [5].

Основу антимикотической терапии составляет применение п/о азольных ЛС. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес. эффективно у ≈60% больных ХАЛ. Позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Определение концентрации азольных антимикотиков в плазме крови – важное условие эффективной терапии (A II). Определение концентрации азольных ЛС в плазме крови следует провести в 5–7-е сутки после начала терапии, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (A II). Рекомендуемые показатели вориконазола в плазме крови – 2–6 мг/л, итраконазола – 1–4 г/л, позаконазола – более 1 мг/л (A II).

Вориконазол разрешен к применению у детей старше 2-х лет с использованием педиатрических доз. Итраконазол не разрешен к применению у детей. Позаконазол не разрешен к применению у детей младше 13 лет.

Необходимо учитывать возможные взаимодействия азолов с другими ЛС. Например, при назначении азолов следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (антациды и H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация азолов в плазме и тканях обычно не достигается. Кроме таких лекарственных взаимодействий, причинами неэффективности лечения могут быть особенности фармакокинетики азолов (показано определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus* spp., которая развивается чаще, чем при ИА.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также обычный или липидный амфотерицин В назначают в/в при неэффективности назначения азолов внутрь. Эффективность применения эхинокандинов и полиенов в течение 2–4 нед. ≈60%, но длительное в/в применение затруднительно, а использование полиенов затрудняет нефротоксичность.

Альтернативный метод лечения – внутриполостное введение амфотерицина В. Описаны единичные случаи успешного длительного применения гамма-интерферона.

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты. Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы ГКС.

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

Выбор противогрибкового препарата:
- вориконазол внутрь 400 мг/сут (A II)
- итраконазол раствор для приема внутрь или капс по 400 мг/сут (A II);

Альтернативные препараты:
- позаконазол внутрь 800 мг/сут (B II)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (C II);
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (B III);
- амфотерицин В в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут (C III).

Для детей 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела < 50 кг препарат выбора :
- вориконазол внутрь 9 мг/кг 2 раза в сутки (A II).

Альтернативные препараты:
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (C II);
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (B III);
- амфотерицин В в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут (C III).

5.3.17.5. Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез характеризуется инвазией микромицетами окружающих тканей и сопровождается тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. У больных МВ ИА легких возникает редко (0,5-1%), при выраженной иммуносупрессии (длительное применение системных стероидов, трансплантация легких, печени и пр.). Без лечения ИА всегда заканчивается летальным исходом. Основные возбудители ИА – *A. fumigatus, A.flavus* и *A.niger*. [5].

Фактором риска ИА после трансплантации легких является колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. в пре- и пост трансплантационном периодах, усиленная иммуносупрессия, отторжение и дисфункция трансплантата. [18,19,20]

Следует отметить, что частота колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp. у больных МВ* в два раза выше, чем у пациентов, перенесших трансплантацию легких без МВ [21]. Высокий риск обусловлен не только выраженной и длительной иммуносупрессией, но и нарушением локальной противомикробной защиты в пересаженном легком. Кроме типичного инвазивного поражения легочной ткани у реципиентов трансплантантов легких нередко развивается специфический вариант аспергиллеза — язвенный трахеобронхит с поражением зоны анастомоза.

Клинические проявления. Аспергиллезный трахеобронхит обычно развивается в первые три месяца после операции. Возможно развитие не только язвенного трахеобронхита, но и некротического поражения дыхательных путей с формированием бронхоплеврального свища. Обычно в процесс вовлекается анастомоз. Повышение температуры тела не характерно. При аспергиллезном трахеобронхите возможна гематогенная диссеминация с поражением ЦНС и внутренних органов. Инвазивный аспергиллез легких развивается, как правило, позднее, чем язвенный трахеобронхит, в среднем через 3-6 месяцев после операции. Клинические признаки ИА неспецифичны: рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры более 38^{0}С, непродуктивный кашель, одышка, боли в грудной полости, дыхательная недостаточность. Характерна прогрессия симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной те-

рапии.
Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом. Ранняя адекватная терапия позволяет спасти 70-90% больных. Эффективность лечения ИА после трансплантации легких составляет 40-80%, аспергиллезного трахеобронхита — 70-90%.

Диагностика
Основными методами диагностики являются КТ органов грудной полости (ОГП) и бронхоскопия.
Высокий риск развития трахеобронхита требует проведения ранних бронхоскопий с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопия с окраской калькофлюором белым, посев и определение галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad). Критерием диагностики аспергиллезного трахеобронхита является выявление при бронхоскопии специфических изменений (эритема, изъязвления, псвдомембранозные изменения). При ИА у реципиентов трансплантатов легких на КТ ОГП выявляют характерные для пневмонии неспецифические очаговые и инфильтративные изменения, реже очаги деструкции и полости в легких.
Центрифугирование БАЛ и бронхиального аспирата, а также применение муколитиков (панкреатина, спутолизина) повышает эффективность диагностики.
Специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышают 80%, что выше результатов исследования сыворотки крови. Оптимальный диагностический индекс оптической плотности теста Platelia *Aspergillus* в БАЛ не определен: при использовании показателя 0,5 — повышается чувствительность метода, при 1,0 — специфичность. Диагностическое значение определения галактоманнана в сыворотке крови у этих больных не определена, положительным считают индекс оптической плотности выше 0,5. Эффектность определения специфических антител в сыворотке крови для диагностики ИА ограничена.
Характерный признак ИА — выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия толщиной 5-15 мкм, ветвящегося под углом 45^0. Частота обнаружения *Aspergillus spp*. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИА составляет около 50%.
Диагностическая чувствительность бронхоскопии с микроскопией и посевом БАЛ у реципиентов трансплантатов легких невысока и составляет 17-58%. Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает у больного наличия ИА. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлуором белым. Посев на микологические среды следует проводит при температуре 30^0С и 37^0С, продолжительность инкубации не менее 5 суток. Количественные показатели посева респираторных биосубстратов не позволяют отличить колонизацию дыхательных путей от инфекции.
Все *Aspergillus* spp., выделенные в культуре из любых биосубсратов от иммнокомпроментированных больных, следует определять до вида. *A. calidoustus, A. lentulus и A. udagawae* могут быть устойчивы к азольным ЛС. Резистентный к амфотерицину В *A. tereus* у разных категорий больных составляет 3-16% возбудителей ИА.
При гистологическом исследовании материала от больных ИА обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты. В тканях *Aspergillus* spp. хорошо выявляют при импрегнации серебром по Гомори-Грокотту, окраске PAS, а также гематоксилином и эозином. Гифы *Aspergillus* spp. 2-3 мкм в диаметре разрастаются радиально от центрального фокуса в виде кустарника, характерно дихотомическое деление под углом 45^0С. *Aspergillus* spp. в гистологических препаратах иногда трудно отличить от возбудителей гиалогифомикоза (*Fusarium, Acremonium, Scedosporium*). Поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Методы диагностики:
- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;

- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad);
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики:
- диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ или сыворотке крови, или *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве респираторных субстратов, и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Прогноз. Без лечения ИА заканчивается летальным исходом. При проведении раннего адекватного лечения летальность составляет 10 – 20%.
Для профилактики ИА при трансплантации легких у больных МВ используют вориконазол в 400 мг/сутки (у детей младше 12 лет – 18 мг/кг/сут) и ингаляции амфотерицина В в течение 3-4 мес.
Лечение ИА должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей и активное лечение фонового заболевания.
При аспергиллезном трахеобронхите эффективны вориконазол, ингаляции амфотерицина В и хирургическое удаление некротизированных тканей в зоне поражения.
Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол (A I), альтернативные – позаконазол, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В. Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью (D I). Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью (D II). Рутинное применение комбинированной терапии также не рекомендовано (D II).
Обычно лечение ИА начинают с применения в/в вориконазола в течение 3–7 дней (A II), но при стабильном состоянии пациента возможен начальный п/о прием (C III).
При использовании вориконазола и других азолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, прежде всего с иммуносупрессорами (такролимус, сиролимус, циклоспорин) и ГКС.
Определение концентрации азольных антимикотиков в плазме крови – важное условие эффективной терапии (**A II**). Определение концентрации вориконазола в плазме крови (рекомендуемые показатели – 2–6 мг/л) следует провести во 2–5-е сутки после начала его применения, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (**A II**).
Стартовую терапию липидным комплексом амфотерицина В или каспофунгином проводят только при наличии противопоказаний к использованию вориконазола или в случае развития ИА на фоне профилактического применения этого ЛС.
Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния проводят на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукормикоз), взаимодействия с другими ЛС (часто), особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus* spp. (редко). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин) или позаконазол. Для определения причины неэффективности применения вориконазола и позаконазола следует определить концентрации этих ЛС в плазме крови. Рекомендованная концентрация позаконазола в плазме крови – более 1 мг/л (A II).
Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии (A II).
Препарат выбора:
- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или внутрь 800 мг

- в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**A II**)

Альтернативные препараты:
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (B II);
- липидный комплекс амфотерицина B в/в 5 мг/кг/сут (B III);
- позаконазол п/о 800 мг/сут (B II)

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:
- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина B в сочетании с анидулафунгином, каспофунгином или микафунгином (B II);

Для детей 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела < 50 кг препарат выбора:
- вориконазол в/в 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или п/о 18 мг/кг/сут (максимально 700 мг/сут) (A II).

Альтернативные препараты:
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (C II);
- липидный комплекс амфотерицина B в/в 5 мг/кг/сут (B III);

Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

Литература

1. 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
2. Williams C., Ranjendran R., Ramage G. Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. Curr Fungal Infect Rep 2016, 10:163–169
3. Li Puma J., et al. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis 2010
4. Ziesing S., Suerbaum S. , Sedlace L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. Medical Mycology, 2016, 54, 781–786
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.
6. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева,, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Климко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. Журнал инфектологии – 2018, Т 10, № 2.
7. Górny R.L, at.al. Fungal fragments as indoor air biocontaminants. Appl. Environment. Microbiol. 2002.
8. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами. Дисс. 2008г.
9. 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
10. 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..
11. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. *Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions*. Current Fungal Infection Reports ·2014
12. 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
13. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. 2000 г.

14. 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
15. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 45–68
16. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax 2015; 70: 270–277.
17. L.M. Yonker, C. Cigana, B. P. Hurley, A. Bragonzi,Host-pathogen interplay in the respiratory environment of Cystic FibrosisJ Cyst Fibros. 2015 July ; 14(4): 431–439.
18. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, et al. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. Transplantation. 2014;97(3):351–7.
19. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. Eur J Clin MicrobiolInfect Dis 2007; 26: 879.
20. M.Helmi; R. B. Love, D. Welter, R.D. Cornwell, K.C. Meyer. Aspergillus Infection in Lung Transplant Recipients With Cystic Fibrosis* Risk Factors and Outcomes Comparison to Other Types of Transplant Recipients/ CHEST 2003; 123:800 – 808
21. M. Iversen, C.M. Burton, S. Vand, L. Skovfoged, J. Carlsen,N. Milman, C. B. Andersen, M. Rasmussen, M. Tvede, M. Iversen, C. M. Burton, S. Vand, L. Skovfoged, J. Carlsen,N. Milman, C. B. Andersen, M. Rasmussen, M. Tvede. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. December 2007, Volume 26, Issue 12, pp 879–886

5.2.18 Организация внутривенной антибактериальной терапии на дому или в дневном стационаре

Традиционно в России внутривенная терапия считалась стационарным делом, что вело к необходимости частых и длительных госпитализаций больных. Пребывание в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов, особенно значимых для ребенка, – стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий, риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов. Кроме того, пребывание больного в стационаре обходится значительно дороже, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой: за 1 год в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии устанавливается более 500 млн периферических венозных катетеров. Однако эта процедура требует повышенной осторожности от медицинского персонала и от пациента, так как связана с вмешательством в целостность сердечно-сосудистой системы и несет высокий риск осложнений. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер может стать практически безопасным, если будут соблюдены основные условия: метод должен не применяться от случая к случаю, а стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером.

Исходя из вышеизложенного, во многих странах получила распространение практика переноса части традиционно госпитальных процедур в амбулаторные условия, т.е. ориентиры в оказании помощи смещаются от дорогостоящей стационарной к менее затратной и эффективной амбулаторно-поликлинической. В России эти перемены в первую очередь должны коснуться хронических больных, которые постоянно нуждаются в медицинской помощи для выполнения ежедневных процедур. Стратегическая задача отечественного здравоохранения – комплексное лечение по месту жительства – находит решение при ряде сложных хронических патологий, включая муковисцидоз. Лечение больных муковисцидозом носит комплексный характер и включает в себя частые лечебные и профилактические курсы антибактериальной терапии. В среднем каждый больной с хронической синегнойной инфекцией получает 3-4 курса такого лечения в год, иногда чаще. Некоторые анти-

биотики могут назначаться внутрь, но их выбор ограничен, учитывая полирезистентность к антибиотикам наиболее распространенного микробного патогена *Pseudomonas aeruginosa.* Во многих случаях назначаемые препараты требуют внутривенного введения.

Во всех специализированных центрах муковисцидоза Европы и Северной Америки и в Российском центре муковисцидоза проводится внутривенная антибактериальная терапия в домашних условиях с постановкой периферического венозного катетера.

Российским центром муковисцидоза проведен фармакоэкономический анализ оказания лечебно-реабилитационной помощи детям с МВ. Показано, что лечение в амбулаторных условиях (включая дневной стационар) и/или домашних условиях при явных психологических и медицинских преимуществах имеет и значительный экономический эффект. В настоящее время хроническая инфекция, вызванная синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), наблюдается у 80-85% больных МВ взрослых и у 45-50% больных детского возраста. Последняя играет решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений. В Московском регионе сотрудниками отделения внедрены в практику стационарзамещающие технологии – активное диспансерное наблюдение больных муковисцидозом и внутривенная антибиотикотерапия на дому. Многолетний опыт работы крупнейшего Центра муковисцидоза в РФ показал, что большинство пациентов с муковисцидозом при правильно организованной системе наблюдения могут получать всю необходимую терапию в амбулаторных условиях и не нуждаются в госпитализации. Свидетельство тому – неуклонный рост медианы выживаемости больных муковисцидозом Московского региона, составляющей в настоящее время 39,5 года.

Подготовка для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Возможность проведения курса на дому обсуждается родителями больного ребенка с лечащим врачом и медсестрой. Учитываются различные факторы: состояние ребенка, место жительства семьи, возможность поддержки специалистами Центра, возможности семьи в проведении курса на дому (обеспечение необходимым оснащением), уровень коммуникабельности и образованности родителей ребенка.

При проведении внутривенной антибактериальной терапии на дому главным залогом успешного лечения становится правильный уход за катетером, который осуществляют родители ребенка, обученные в Центре муковисцидоза. Занятие по обучению технологии процедуры – разведению и введению антибиотиков, а также правилам ухода за катетером – проводит медсестра процедурная или медсестра с высшим образованием с каждой семьей индивидуально. Иногда требуется несколько занятий. Тщательная подготовка приносит большую пользу. Главная цель обучения – уверенность в компетентности родителей перед началом курса. Во время обучения некоторые родители решают, что предлагаемая методика слишком сложна, тогда предпочтение отдается стационарному лечению. Если же обучение было успешным, родители закупают или получают по рецептам необходимое оборудование, согласно методическим рекомендациям (памятке), которую они получают в Центре муковисцидоза. Родителям сообщаются номера телефонов Центра и медсестры, по которым всегда можно получить ответы на возникающие вопросы. Родители получают объективную информацию о возможных местных осложнениях катетеризации и путях их решения. Перед курсом внутривенной терапии больной ребенок вместе с родителями приглашается в Центр, где наряду с осмотром проводится обязательное первичное обследование (антропометрия, исследование функции внешнего дыхания, пульсоксиметрия, микробиологическое исследование мокроты, клинический анализ крови), ставится периферический венозный катетер. Первое введение препарата проводится в Центре под наблюдением врача. Патронаж медсестрой Центра проводится в среднем 3 раза в 2 недели стандартного курса лечения. Наблюдение фиксируется в специально разработанном листе патронажа. Во время лечения больные ведут процедурный лист, копия которого направляется в районную поликлинику по месту жительства. По окончании лечения проводятся повторный врачебный осмотр, необходимое обследование и удаление катетера.

Показания для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Со стороны больного:
- Обострение бронхолегочного процесса средней и легкой степени тяжести
- Наличие в анамнезе одного и более курсов антибактериальной терапии в стационаре
- Применение назначенных антибактериальных средств ранее без нежелательных побочных реакций (при установке катетера и введении первый раз препарата в условиях дневного стационара или стационара на дому)
- При применении антибактериального средства впервые у данного больного первое введение препарата рекомендуется проводить в условиях процедурного кабинета лечебного учреждения.

Со стороны родителей:
- Овладение навыками проведения данной процедуры
- Информированность о видах нежелательных побочных реакций и их терапии • Наличие лекарственных препаратов для терапии нежелательных побочных реакций

Со стороны врача и медицинской сестры:
- Информированность о рекомендациях по проведению терапии врача Центра муковисцидоза
- Владение навыками катетеризации вены
- Наличие аптечки для оказания неотложной помощи при введении антибактериального средства больному впервые
- Присутствие при первом введении антибактериального препарата

Противопоказания для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Со стороны больного:
- Тяжелое состояние, требующее терапии в условиях терапевтического, хирургического стационара или реанимационного отделения
- В анамнезе тяжелые нежелательные побочные реакции на антибактериальные средства или лекарственная аллергия
- Неадекватное поведение больного • Низкая мотивация на лечение • Низкий образовательный уровень

Со стороны родителей:
- Неадекватное поведение родителей
- Низкая мотивация на лечение ребенка
- Низкий образовательный уровень
- Отказ от подписания информированного согласия

Со стороны врача и медицинской сестры:
- Отсутствие рекомендаций врача Центра муковисцидоза по проведению терапии в амбулаторных условиях

Для обеспечения частых курсов внутривенной терапии у больных муковисцидозом в России используются периферические венозные катетеры и системы Port.

Методика катетеризации

Катетеризация вен и первое введение препарата проводятся только в условиях стационара под наблюдением специалистов Центра муковисцидоза. Стерильный набор для проведения катетеризации включает стерильный лоток, силиконовый катетер необходимого размера, переходник к катетеру, ножницы, стерильные ватные шарики и салфетки, специальную липкую фиксирующую повязку, 70% спирт для обработки места пункции, стерильные перчатки, жгут, бинты, пеленку, шприц с гепаринизированным раствором (1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора). Перед постановкой катетера обрабатывают руки, надевают стерильные перчатки, выбирают подходящую вену. Правильно выбранный венозный доступ является существенным моментом внутривенной терапии. Учитываются простота доступа к месту пункции и пригодность сосуда для катетеризации. Предпочтение отдается более дистальным венам (предплечье, кисть). Переходник и катетер

заполняются гепаринизированным раствором. На плечо выше локтевого сгиба накладывается жгут. Место пункции тщательно обрабатывается спиртом, площадью чуть больше той, которую закроет фиксирующая повязка. Захват катетера осуществляется тремя пальцами, после прокола кожи канюлю вводят в сосуд. О попадании кончика канюли в вену сигнализирует появление крови в индикаторной камере катетера. Стилет фиксируется, а пластиковая часть канюли медленно до конца сдвигается в вену. Стилет удаляется, и вена пережимается на всем протяжении для снижения кровотечения, жгут снимается, затем присоединяется переходник. Кожу руки очищают от крови. На место пункции накладывается фиксирующая повязка. Катетер забинтовывается стерильным бинтом, переходник с заглушкой при этом остается на поверхности. Сверху накладывается еще одна повязка, закрывающая переходник, которая снимается перед каждым введением препарата. Если катетер находится в области лучезапястного или локтевого сустава, то применяется фиксирующая лангета.

Замена катетера производится по мере необходимости, т.е. катетер сохраняется на весь курс или до тех пор, пока он не инфицирован и нормально функционирует в вене. Используя высококачественные периферические катетеры, а также обеспечив качественный уход за катетером в домашних условиях, мы добились отличных результатов: за 2 недели стандартного курса лечения у 37% детей смены катетера не требовалось. При четком постоянном соблюдении инструкций по уходу за периферическим венозным катетером выполнение родителями инфузий антибактериальных препаратов происходит без осложнений и технических трудностей.

Родителям, проводящим курс внутривенной терапии на дому, предлагаются следующие рекомендации Введение препарата

1. Убедитесь в полном понимании того, что вы будете делать. В случае возникновения вопросов обязательно обратитесь за советом к медицинской сестре Центра муковисцидоза лично или по телефону.
2. Проверьте срок годности всех изделий и препаратов.
3. Дважды тщательно вымойте руки с мылом. Особое внимание уделяйте ногтевым пластинкам и межпальцевым промежуткам.
4. Постелите на стол чистую, свежую пеленку или полотенце.
5. Приготовьте 3 шприца с растворами: в 20-миллилитровый шприц наберите антибиотик, в 10-миллилитровый – физиологический раствор, в 5-миллилитровый – гепаринизированный раствор. При вертикальном положении шприцев удалите из них воздух.
6. Протрите руки спиртом.
7. Снимите верхний бинт и протрите наружную поверхность заглушки катетера спиртом.
8. Внимательно осмотрите переходник катетера, убедитесь в отсутствии в нем пузырьков воздуха.
9. Снимите заглушку и осторожно положите ее, не касаясь внутренней поверхности, в стерильный пакет от шприца или прикрутите к стерильной иголке. Можно хранить заглушку в емкости со спиртом.
10. Из шприца с физиологическим раствором осторожно введите в переходник небольшое количество жидкости, убедитесь, что катетер проходим и не подтекает.
11. Если нарушений со стороны катетера не обнаружено, продолжайте вводить в переходник физиологический раствор, пока не введете 5 мл, т.е. половину объема. Пользуйтесь при смене шприцев трехходовым краном на переходнике.
12. Смените шприц и медленно введите антибиотик.
13. Снова смените шприц и введите оставшийся объем физиологического раствора.
14. По окончании сделайте «гепариновую пробку» – введите в переходник 2-3 мл гепаринизированного раствора (раствор готовится из расчета: 1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора, хранится в холодильнике в течение суток, затем готовится новый раствор).
15. Осторожно плотно прикрутите заглушку к переходнику.
16. Закройте переходник повязкой.
17. Выбросите мусор в недоступное для детей место.

Ежедневный уход за катетером

Помните, что только качественный уход за катетером и ваше внимание являются главными условиями успешности проводимого лечения. Время, потраченное на тщательную подготовку, никогда не бывает потерянным!

1. Каждое соединение катетера – это ворота для проникновения инфекции. Избегайте многократного прикосновения руками к оборудованию. Соблюдайте стерильность.
2. Чаще меняйте стерильные заглушки, никогда не пользуйтесь заглушками, внутренняя поверхность которых была инфицирована.
3. Для продления функционирования катетера в вене дополнительно промывайте катетер физиологическим раствором днем, между утренним и вечерним введениями антибиотика. После введения физиологического раствора не забудьте ввести гепаринизированный раствор.
4. Внутреннюю и наружную повязки меняйте ежедневно.
5. Регулярно осматривайте место пункции во избежание возникновения осложнений со стороны катетера. При появлении отека, покраснения, местного повышения температуры, непроходимости, подтекания, а также при болезненных ощущениях при введении препаратов свяжитесь с медсестрой Центра муковисцидоза, прекратите введение препарата. Ни при каких обстоятельствах не пытайтесь промыть катетер самостоятельно, так как кончик катетера может оказаться закупоренным тромбом и оторвавшийся тромб попадет в кровеносное русло. Снять катетер и заменить его на новый может только медицинский работник в условиях стационара!
6. При смене лейкопластырной повязки запрещается пользоваться ножницами. Существует опасность для катетера быть отрезанным, что приведет к попаданию катетера в кровеносную систему.
7. Внимательно следите за маленьким ребенком, который несознательно может снять повязку и повредить катетер.
8. Предупредите воспитателя или учителя, если ребенок будет посещать детский сад или школу, объясните им суть проводимого лечения.
9. После удаления катетера на место пункции накладывается небольшая стерильная повязка. Не удаляйте повязку и не мочите место катетеризации в течение суток.
10. При появлении побочных реакций на препарат (бледность, тошнота, сыпь, затруднение дыхания, подъем температуры) вызовите «скорую помощь» и свяжитесь с лечащим врачом и медсестрой Центра муковисцидоза или участковым врачом.
11. Во время курса внутривенной антибактериальной терапии на дому не забывайте вести процедурный лист, полученный в Центре муковисцидоза.

Нам представляется совершенно необходимым подчеркнуть как достоинства, так и недостатки внутривенной антибактериальной терапии на дому.

Достоинства

Любая возможность избежать госпитализации и проведения лечения в амбулаторных условиях имеет множество неоспоримых преимуществ – при условии, что качество лечения не страдает.

Первое преимущество – психологическое

Пребывание ребенка в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов: стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий. Хорошо известен термин «госпитализм», обычно применяемый для комплекса нарушений психоэмоционального развития детей, перенесших длительные и/или частые госпитализации, особенно без сопровождения родителей. Поэтому в отделения муковисцидоза пациенты госпитализируются с одним из родителей. Можно встретить и другие неблагоприятные психологические последствия госпитализации. Может сформироваться неадекватное представление о болезни и своем состоянии, возникшее в процессе общения и наблюдения за другими больными детьми, которое затрудняет процесс лечения, особенно у подростков. Обсуждение

состояния ребенка, его прогноза и лечения в его присутствии очень часто пугает детей. Присутствие ребенка при случаях смерти или возникновении тяжелых осложнений также не способствует формированию положительных эмоций.

Частые пропуски школьных занятий приводят к трудностям в школьном коллективе, изолированности от сверстников, невозможности поддерживать дружеские отношения, плохой успеваемости и – вследствие всего этого – низкой самооценке и депрессии. Плохая успеваемость нередко может служить барьером к получению дальнейшего образования и профессии.

Второе – клиническое

При сравнении с контрольной группой детей, получавших внутривенную терапию в стационаре, мы выявили:

- отсутствие перекрестной инфекции в основной группе (важно отметить, что среди всех больных, наблюдающихся в стационарных условиях, *Pseudomonas aeruginosa* встречается у 74% из них, в то время как у детей, находившихся на активном диспансерном наблюдении с проведением антибактериальной терапии на дому, высев *Pseudomonas aeruginosa* снизился до 36%);
- одинаковую положительную динамику со стороны бронхолегочной системы (по аускультативным данным, клиническому анализу крови и показателям ФВД – функция жизненной емкости легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, пикфлоуметрия – продемонстрирована аналогичная тенденция – улучшение показателей после лечения при отсутствии разницы между стационарной и амбулаторной помощью);
- большую прибавку (на 17%) в массе тела в амбулаторной группе по сравнению со стационарной;
- продолжительность функционирования в вене периферического катетера в амбулаторной группе была длительнее, чем в контроле. Таким образом, внутривенное введение антибиотиков в домашних условиях оказалось равноценным по эффективности таковому в стационаре. При этом стоимость курса лечения на дому более чем в 2 раза дешевле стационарного.
- Определен юридический статус методики в связи с Приказом МЗ РФ от 05.02.2013 г № 1206н. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе».

Недостатки

Плохое оснащение службы внутривенной антибактериальной терапии на дому (опыт нашего Центра убеждает в необходимости использования специального автотранспорта, закрепленного за этой службой; широкое и прочное внедрение этого метода в жизнь предполагает дополнительное финансирование и введение ряда штатных единиц).

Отказ родителей и ребенка от госпитализации даже при тяжелых обострениях (родители неадекватно оценивают тяжесть состояния и опасность последствий обострения).

Отсутствие тесной связи с поликлиникой по месту жительства ребенка.

В 2000 г. согласно Распоряжению № 353-р «О проведении подготовки средних медицинских работников детских городских поликлиник по повышению качества оказания медицинской помощи больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях, в условиях «дневного стационара» Комитет здравоохранения совместно с Российским центром муковисцидоза провел циклы подготовки процедурных медицинских сестер 163-х детских городских поликлиник Москвы. В программу подготовки сестер были включены следующие темы:

- Опыт активного диспансерного наблюдения больных муковисцидозом в городе Москве.
- Показания для проведения курсов внутривенной антибактериальной терапии больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях и условиях «дневного стационара».
- Устройство и виды периферических венозных катетеров, стандартный набор для катетеризации периферической вены и алгоритм постановки периферического венозного катетера и его удаления в условиях стационара.
- Проведение инфузий через периферический венозный катетер.
- Уход за периферическим венозным катетером и профилактика осложнений катетеризации.
- Патронаж больного муковисцидозом, получающего курс внутривенной антибактериальной терапии в условиях дневного стационара.

Были проведены практические занятия по уходу за периферическим венозным катетером и осуществлению через него инфузий. По окончании циклов подготовки процедурные медицинские сестры получили сертификаты.

Таким образом, на основании опыта Центра муковисцидоза (педиатрического и терапевтического) можно сказать, что введение антибиотиков больным муковисцидозом на дому – это экономически целесообразная, эффективная, безопасная стационарозамещающая технология в терапии больных муковисцидозом. Такой вариант лечения положительно воспринимается больными детьми и их родителями и может применяться для лечения нетяжелых обострений бронхолегочного процесса и плановых профилактических курсов у больных. Организация внутривенной антибактериальной терапии на дому в рамках активного диспансерного наблюдения окажет положительное влияние на улучшение лечебно-реабилитационной и медико-социальной помощи этим больным.

Литература

1. Breier S. Home intravenous therapy down under. J. Intraven. NUTS. 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl. 4): 187-93.
2. Loader L., Sewell O., Gammie S. Survey of home infusion care in England. Am. J. Hlth Syst. Pharm. 2000; 57 (Apr., suppl. 8): 763-76.
3. Poole S.M., Nowobilsfti-Vasilios A., Free F. Intravenous push medications in the home. J. Intraven. Nurs. 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl. 4): 209-15.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология. 1997; 4: 7-17.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л. А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998-2000 гг.). М., 1998.
6. Окунская Т.Н. Сестринское вмешательство на центральной вене. Мед. помощь 1996; 9: 33-5.
7. Крапивина Г.Л., Путятина О.Б. Постановка и использование силиконовых катетеров при лечении новорожденных. Там же. 1998; 5: 32-3.
8. Шабалова Л.А., Семыкин С.Ю., Иванов В.А. и др. Опыт антибактериальной терапии муковисцидоза у детей. Междунар. мед. журн. 1998; 11-12: 986-99.
9. Осипова И.А., Капранов Н.И., Иванов В.А., Стукалова А.И. Опыт организации внутривенной антибактериальной терапии на дому у больных муковисцидозом: Материалы симпозиума «Муковисцидоз-96». Педиатрия. 1997; Прил.: 34-40.
10. Осипова И.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Иванов В.А. Организация и проведение внутривенной антибактериальной терапии на дому детям, больным муковисцидозом. В кн.: Материалы Пятого Конгресса педиатров России. М.; 1999; 350-1.
11. Осипова И.А. и др. Внутривенная антибактериальная терапия у детей, больных муковисцидозом. Мед. сестра. 1999; 3: 10-2.
12. Осипова И.А. Катетеризация периферических вен. Там же. 2000; 4: 35-9.
13. www.mukoviscidoz.org
14. Красовский С.А., Черняк А.В., Никонова В.С., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Шабалова Л.А., Самойленко В.А., Усачева М.В., Семыкин С.Ю., Симонова О.И., Авакян Л.В., Горинова Ю.В., Кусова З.А. Выживаемость больных муковисцидозом в Московском регионе за период 2003-2012 гг. Сборник тезисов XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее». С. 53.
15. Ашерова И.К., Мизерницкий Ю.Л., Корсунский А.А. Клиническая эффективность лечения и диспансерного наблюдения детей с заболеваниями органов дыхания в условиях регионального респираторного центра. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 8. М., 2008. С. 27-53.
16. Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. Пульмонология. 2001; 11 (3): 27-31.

17. Антибиотикотерапия *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: Европейский консенсус, 2007.
18. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус, 2009.
19. Chronic P*seudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report, 2011.
20. Chronic Cystic Fibrosis Respiratory Infections: Where do we go from here? 2011.

5.3. Диета и ферментная терапия. Витамины

5.3.1. Диета при муковисцидозе

Нутритивная недостаточность является, с одной стороны, частым симптомом, с другой – осложнением муковисцидоза (МВ). Непосредственная связь нутритивного статуса с функцией легких и выживаемостью при МВ была установлена с помощью многочисленных исследований [1-6]. Поэтому диетотерапия при МВ составляет важную часть комплексного лечения. Цель диетотерапии – поддержка оптимального роста, физического и полового развития, мышечной массы, повышение мышечной силы, повышение качества жизни и улучшение выживаемости. Это подразумевает поддержание нормальных показателей индекса массы тела (ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2) – от 18,5 до 24,99 (целевые показатели – 22 для женщин и 23 для мужчин – у взрослых) – и нормальных, соответствующих возрасту, темпов физического, полового и умственного развития детей.

Для детей до 2-х лет – перцентили, или стандартные отклонения веса и роста по возрасту (SD, Z-scores), а для детей старше 2-х лет – перцентили, или стандартные отклонения (Z-scores, SD) ИМТ, веса и роста, в соответствии с возрастом должны соответствовать возрастным нормам: 15–85 перцентилей, или стандартные отклонения (Z-scores, SD) от -1 до +1; целевые показатели – 50 перцентилей, или Z-score (SD) = 0. В идеале должны использоваться национальные стандарты, при отсутствии таковых – рекомендуются к использованию международные стандарты оценки нутритивного статуса детей, доступные на сайте Всемирной организации здравоохранения (программы WHO-Anthro для детей до 5 лет и WHO-AnthroPlus для детей 5–19 лет, 2009), http://www.who.int/childgrowth/en/

Мониторинг нутритивного статуса у больных МВ

Вес и рост больного должны измеряться при каждом визите в клинику. Частота визитов: для детей первых месяцев жизни – 1–2 раза в неделю, при нормальных показателях физического развития – 1 раз в месяц; для детей старше 1 года и взрослых – 1 раз в 3 месяца.

Контроль рациона диетологом проводится 1 раз в 3 месяца детям, 1 раз в 6 месяцев – взрослым, одновременно с коррекцией доз заместительной ферментной терапии.

Ежегодно всем больным повторяют исследования: общий анализ крови, глюкозу, сывороточное железо, печеночные пробы, электролиты; содержание жирорастворимых витаминов в плазме крови. При возможности необходимо оценивать содержание фосфолипидов в плазме или жирных кислот в эритроцитах.

Для пациентов без панкреатической недостаточности показано определение панкреатической эластазы-1 кала 1 раз в год. Для пациентов с панкреатической недостаточностью тяжелой степени (показатель < 100 мкг/г) дальнейшее повторное определение панкреатической эластазы-1 не имеет смысла.

Всем детям старше 8 лет и взрослым следует оценивать минеральную плотность кости достоверными методами каждые 1–5 лет.

Всем детям старше 10 лет проводят оценку гликозилированного гемоглобина и, при необходимости, оральный глюкозотолерантный тест ежегодно.

Оценка функции легких (ОФВ1) проводится 1 раз в 3 месяца [7].

О значимости поддержания нутритивного статуса свидетельствуют данные регистра больных РФ за 2014 г. [8]. Показатели нутритивного статуса по стране среди детей составили: медиана (IQR) перцентиля массы тела – 28,2 (46,5), роста – 28,7 (53,5), ИМТ – 31,6 (51,0).

Показатели нутритивного статуса по стране среди взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 55,0 (14,0) кг, роста – 169,0 (13,0) см, ИМТ – 19,0 (4,0) кг/м^2.

Среди детей от 2-х до 18 лет медиана перцентиля ИМТ составила 31,6 (51,0): для мальчиков – 35,9 (49,6), для девочек – 28,0 (52,1). Перцентиль ИМТ < 25 наблюдался в 43% случаев: у мальчиков – в 39,5%, у девочек – в 46,7%.

Среди взрослых медиана ИМТ составила 19,0 (4,0) кг/м^2, для лиц мужского пола – 19,3 (3,7) кг/м^2, для лиц женского пола – 18,7 (4,0) кг/м^2. ИМТ < 18,5 кг/м^2 наблюдался в 41,7% случаев: у лиц мужского пола – в 38,7%, женского – в 45,7%, что несколько лучше, чем показатели 2013 г.

Причины недостаточности питания при МВ

1. Хроническое воспаление в бронхолегочной системе: увеличенная частота дыхания, повышенная нагрузка на дыхательную мускулатуру → повышенные энерготраты при изначально повышенном уровне основого обмена; → выброс провоспалительных цитокинов → подавление синтеза факторов роста и стимуляция катаболизма мышечных и висцеральных белков.
2. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у 85-93% больных: мальдигестия жира, бета-каротина и полиненасыщенных жирных кислот → усиление оксидантного стресса; мальдигестия белка и крахмала → потери питательных веществ со стулом.
3. Повышенное выделение желудочного сока, снижение концентрации бикарбонатов в панкреатическом соке → снижение pH кишечного содержимого → снижение активности панкреатических и кишечных ферментов, преципитация (дезактивация) солей желчных кислот.
4. Сгущение желчи → ухудшение эмульгации жира → нарушение всасывания жира.
5. Хроническое воспаление в кишке, нарушение кишечного микробиоценоза, избыток вязких гликопротеинов в пристеночном слое тонкой кишки, снижение доступности пищевых субстратов для кишечных ферментов, нарушение трофики энтероцитов и колоноцитов – мальабсорбция нутриентов [9–13].

Принципы нутритивной терапии у больного МВ

Диетотерапия для МВ подразумевает высококалорийное, с высоким содержанием белка, неограниченное по жиру питание, с адекватной ферментной заместительной терапией (у больных с панкреатической недостаточностью) и дополнительным введением жирорастворимых витаминов [7].

Нет никаких продуктов или блюд, которые были бы запрещены при муковисцидозе. Рекомендуется поступление 35–40% от общего количества калорий из жира. Кроме того, 20% калорий должны исходить из белка в связи с нарушением дигестии и всасывания, а также увеличением потребности в белке при бронхолегочных обострениях. Следует поощрять регулярные аэробные упражнения, способствующие повышению аппетита. Показанием к дополнительному питанию лечебными смесями является ИМТ менее 25 перцентиля

Энергия

Потребность в энергии у пациентов с МВ может быть повышена на 110–200% по сравнению с потребностями здоровых лиц соответствующего возраста и пола [14, 15] (Табл. 1). Потребность в энергии может существенно варьироваться у разных пациентов и зависит от тяжести мальабсорбции, легочной функции, уровня хронического воспаления, наличия бронхолегочного обострения и т.п.

Таблица 1. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии для детей с муковисцидозом [16]

Возраст	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	
		Минимальная	Максимальная
0–1 год Здоровые дети [17]	3–4 (до 6) 2–2,5	130 110	200 115
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

Распределение основных пищевых ингредиентов в энергопотреблении:
белки – 20%, жиры – 40%, углеводы – 40% энергии.

В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий свыше рекомендуемых возрастных норм: 1–2 года – +200 ккал/сут, 3–5 лет – +400 ккал/сут, 6–11 лет – +600 ккал/сут, старше 12 лет – +800–1000 ккал/сут [18].

Белки

Больные муковисцидозом нуждаются в повышенном количестве белка (на 50-100% по сравнению с возрастной нормой) из-за его потерь вследствие мальабсорбции и во время эпизодов катаболизма при легочных обострениях. Гипопротеинемические отеки описывались в прошлом у 5-10% младенцев, находившихся на грудном вскармливании. При неадекватной ферментной заместительной терапии до 50% поступившего белка может быть потеряно со стулом [9].

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 (рыбу, мясо, яйца, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты – не менее 500–800 мл в день.

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания (Табл. 9). Дополнительное питание назначают по 150–200–250 мл 1–3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом ребенка.

Жиры

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров больными МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г), источником полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов, важнейшей составной частью фосфолипидов клеточных мембран, участниками/регуляторами иммунного ответа. Увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO_2, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Немаловажное значение для больного имеет хороший вкус необезжиренных продуктов и блюд. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

Жиры в питании больного МВ должны составлять до 40% энергетической ценности рациона. Хотя количество жиров в диете больных МВ не ограничивается, важную роль приобретает их качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере количество транс-жиров и, частично, насыщенных жиров следует ограничить (это маргарины, спреды, кулинарные жиры, в том числе в готовой выпечке, кондитерских изделиях; жареные блюда, копченые продукты). Основу жирового компонента рациона в нашей стране традиционно составляют насыщенные животные жиры мясных и молочных продуктов, мононенасыщенные жиры – оливковое масло, полиненасыщенные жиры – растительные масла, такие как подсолнечное и кукурузное, богатые омега-6-жирными кислотами. Последние обладают провоспалительным эффектом и должны обязательно сочетаться с омега-3-жирными кислотами.

В питании больных МВ следует особое внимание уделять жирам, богатым длинноцепочечными полиненасыщенными омега-3-жирными кислотами, которые обладают противовоспалительными свойствами и дефицит которых зарегистрирован у больных МВ [19, 20]. Богатыми источниками омега-3-полиненасыщенных жирных кислот являются жир морских рыб (лосось, тунец, скумбрия, камбала, сельдь) и некоторые растительные масла, в особенности рапсовое, льняное, тыквенное, кедровое, грецкого ореха, зародышей пшеницы. Предпочтительно употреблять их в нерафинированном виде, без термической обработки, добавляя в готовые блюда (салаты, овощные рагу, супы), в составе домашнего майонеза. В настоящее время обсуждается вопрос необходимости постоянного включения препаратов омега-3-жирных кислот (таких, как BiDHA, Rendon Europe Lab.) в базисную терапию больных МВ [7].

Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C_6-C_{12}) являются легкодоступным источником энергии, так как не

нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет до 50–70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.

При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз мини-микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), при выраженной степени нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ (см. Табл. 9).

Углеводы

Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Основная часть углеводов в рационе больных МВ должна быть представлена преимущественно крахмалами с невысоким гликемическим индексом – крахмалами и мальтодекстринами зерновых продуктов, овощей. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. Ограничение лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции. В рационе питания подростков и взрослых простые углеводы не ограничиваются, однако в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи – во избежание резких колебаний уровня гликемии.

В дигестии полимеров глюкозы – мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5–8) – в большей степени принимает участие мальтаза кишечной стенки, чем панкреатическая амилаза. Они 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, так же как креаторея и стеаторея, нуждается в коррекции панкреатическими заменителями. Излишки нерасщепленного крахмала, поступая в толстую кишку, гидролизуются кишечной микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию, вздутию и болям в животе.

Больным МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые пищевыми волокнами, которые способствуют профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Однако при сохранении диспептических явлений не рекомендуется одномоментно и 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.

Дети первого года жизни

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой микрокапсулированных панкреатических заменителей в каждое кормление. Идеальным является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ: иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, комплемент, гормоны, факторы роста, длинноцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды. 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 [21]. К преимуществам грудного вскармливания можно отнести также профилактику аллергии к белкам коровьего молока.

Однако относительно низкое содержание белка в грудном молоке, при его «идеальном» качестве, у отдельных младенцев может быть недостаточным. Новорожденные и дети первых месяцев жиз-

ни, 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. При недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл 5 г сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ (см. Табл. 9). В настоящее время изучаются возможности применения фортификаторов грудного молока, разработанных для вскармливания недоношенных детей, в питании младенцев с МВ.

При смешанном/искусственном вскармливании для детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, должны использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для детей с МВ не рекомендуется использовать заменители с низким (1,1–1,2 г/100 мл) содержанием белка (например, Нан-1, Нестле).

У детей с недостаточными темпами физического развития (гипотрофией) предпочтительны высококалорийные смеси с более высоким содержанием белка, имеющие в качестве жирового компонента среднецепочечные триглицериды не менее 20–25% жирового компонента, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают смеси для недоношенных и маловесных детей (Нутрилак-Пре, Инфаприм – РФ; Нутрилон-Пре-, Нутриция) (Табл. 9).

В 2016 г. в РФ зарегистрирована специализированная смесь Цистилак (Нутриция) [22], состав которой близок к вышеперечисленным смесям для недоношенных и маловесных детей. Существенным отличием является лишь наличие в составе большого количества хлорида натрия.

Детям второго полугодия жизни, уже получающим прикорм, может быть назначена смесь Хумана ЛП + СЦТ, содержащая в составе липидного компонента 50% среднецепочечных триглицеридов. Однако она не может быть рекомендована в качестве единственного источника питания у детей первого полугодия жизни ввиду низкой калорийности и низкого содержания жиров.

Детям, получающим массивную антибактериальную терапию, повторные курсы антибиотиков, целесообразно ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления [23–25].

Прикорм

Прикорм вводится, в соответствии с рекомендациями WHO/ESPGHAN, в возрасте от 4 до 6 месяцев. Некоторым детям с МВ по индивидуальным показаниям прикорм может быть введен и раньше при низкой прибавке в массе. Первыми блюдами прикорма должны быть энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, творог 4,5–5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и яичный желток. В рекомендациях по питанию младенцев с МВ (США) первым прикормом является мясное пюре ввиду богатого содержания белка и цинка [26]. 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. Коровье молоко можно использовать только для приготовления блюд в ограниченном количестве с 8–9 месяцев. В эти же сроки вводят неадаптированные кисломолочные продукты (детский кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями (Табл. 3). Фруктовое пюре ввиду невысокой калорийности рекомендуется вводить во втором полугодии, уже после того как ребенок получил молочную кашу, творог и овощи с мясом. Фруктовые соки вводят после 7-8 месяцев в ограниченном количестве (10 мл на каждый месяц жизни в день), дают только после основных приемов пищи (в качестве десерта). Следует помнить, что прием соков между едой может снизить аппетит ребенка и он откажется от основной еды (молока, каши или мяса). Ни в коем случае нельзя заменять соками основной прием пищи!

Таблица 2. Особенности введения прикорма детям первого года с муковисцидозом [23]

	Дети, больные МВ (мес)	**Здоровые дети (мес)**
Фруктовое пюре	6	4-6
Творог	4	4-6
Желток	5	7
Овощное пюре	5	4-6
Растительное масло	4-5	5-6
Каша	4 (на молочной смеси, сцеженном грудном молоке или гидролизате)	4-6 (молочная)
Сливочное масло	4	4-6
Мясное пюре	4,5-5,5	7
Неадаптированные кисломолочные продукты	8-9	8-9
Сухари, хлеб	7-8	8-9
Рыба	8-9	9

Детям раннего возраста, так же как и более старшим пациентам, назначают добавки жирорастворимых витаминов. Блюда прикорма, в отличие от пищи здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли (хлорида натрия) зависит от возраста, веса ребенка и температуры окружающей среды. Ориентировочно количество соли составляет в день 1/8 чайной ложки (0,6–0,7 г) для ребенка первого полугодия жизни и 1/4 чайной ложки для ребенка 6–12 месяцев.

Питание дошкольников, школьников и взрослых, больных МВ

Основной принцип – активный подход к питанию пациента в любом возрасте.

Питание должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3 + 3): 3 основных (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 масло – рапсовое, соевое, льняное, тыквенное, оливковое, в меньшей степени – подсолнечное, кукурузное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и, в меньшей степени, простые (сладости, варенье, мед) углеводы.

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

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания (см. Табл. 9).

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля.

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

Для дополнительного питания подростков и взрослых с МВ не рекомендуется использование специальных продуктов и смесей для спортивного питания (т.н. гейнеров).

Диетологическая профилактика ассоциированной с МВ болезни печени и ассоциированного с МВ сахарного диабета

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту имеют цирроз печени; до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам заболевают сахарным диабетом (CFRD) [27]. Поэтому некоторыми продуктами не надо злоупотреблять.

Нежелательны продукты:

- увеличивающие нагрузку на печень, желчевыводящие пути и поджелудочную железу: транс-жиры (жареные блюда, копчености, колбасные изделия промышленного производства, мясные де-

ликатесы, кулинарный жир, маргарин, в том числе в составе продуктов промышленного производства – выпечки, печенья, кондитерских изделий)
- содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов: майонез промышленного производства, фастфуд, так называемая «мусорная пища» – junk food): чипсы, сухарики, лапша мгновенного приготовления, готовые сухие полуфабрикаты, сладкие газированные напитки: лимонады кока-кола, фанта, спрайт, неразбавленные сладкие фруктовые напитки («нектары») промышленного производства;
- в большом количестве и отдельно от других приемов пищи – рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты-леденцы);
- при сохраняющихся диспептических явлениях (увеличение живота, боли в животе, метеоризм, частый стул, выпадение прямой кишки) – большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежая и кислая белокочанная, краснокочанная капуста, бобовые, свекла, кожица и семечки от фруктов, орехи, грибы, неразбавленные соки;
- при формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), калорийность рациона и содержание жиров, в отличие от диабета 1-го и, особенно, 2-го типа, сохраняются повышенными.

Важно дополнительное подсаливание пищи и обогащение ее длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК), кальцием, пробиотиками. Рекомендуется использовать слабосоленую (некопченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые, икру 3–4 раза в неделю в качестве закуски.

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, а также для приготовления домашнего майонеза.

Обязательны для ежедневного употребления – как основной источник кальция и высококачественного белка – необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий), йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п.).

Типичные ошибки

- Питание ребенка (подростка, молодого человека) «брошено на самотек»: отсутствие режима питания, «бутербродное» питание, отсутствие завтрака, перекусов
- Уменьшение кратности питания, что часто связано с учебой/работой молодых пациентов: несоблюдение правила 3 + 3 (2), отсутствие перекусов
- Замена полноценного завтрака (обеда, ужина) сладостями, чипсами, полуфабрикатами, фастфудом, кока-колой
- Соблюдение «стандартов красоты», что особенно характерно для молодых девушек
- Питание низкокалорийной, низкобелковой пищей (например, приготовление каш на воде без масла, овощных, крупяных супов без масла и мяса, использование обезжиренных молочных продуктов)
- Приверженность модным диетам (вегетарианство, веганство, раздельное питание, исключение молока) и соблюдение религиозных постов
- Неадекватная дозировка панкреатических заменителей (как недостаточная, так и передозировка)

5.3.2. Коррекция потери соли и жидкости

Старшим детям и взрослым рекомендуется подсаливание пищи по вкусу (солонка на столе). Дополнительное количество соли для детей раннего возраста зависит от веса ребенка и температуры окружающей среды (Табл. 3). Соль (хлорид натрия) может использоваться для подсаливания блюд

прикорма или выпаиваться в виде физиологического раствора, раствора Рингера, между кормлениями. У маленьких детей нежелательно использовать для оральной регидратации глюкозосодержащие растворы (Оралит, Регидрон), так как они могут привести к снижению аппетита.

Таблица 3. Рекомендуемое дополнительное количество соли (хлорида натрия) для детей раннего возраста, больных МВ [28]

Температура воздуха в помещении (по Цельсию)	**Вес ребенка**		
	До 5 кг	5–10 кг	Более 10 кг
С 20 °С	0,5 г/день	0,8 г/день	Минимум 0,5 г/день + 0,8 г/день на каждые 10 кг
С 25 °С	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день на каждые 10 кг
С 30 °С	2,5 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день на каждые 10 кг

При коррекции потерь жидкости (энтеральным + парентеральным путем) можно пользоваться следующими ориентирами:

Таблица 4. Суточные потребности водного обеспечения детей [28]

Возраст	**Потребности (мл/кг в сутки)**
Младенцы со 2-го месяца жизни	150–120
1-2 года	80–120
Масса тела (МТ)	
Менее 10 кг	100
10-20 кг	1000 мл + (50 мл/кг при МТ > 10 кг)
Более 20 кг	1500 мл + (20 мл/кг при МТ >20 кг)

Объем инфузионной терапии для коррекции текущих патологических потерь рассчитывается следующим образом:
- на каждый градус при температуре тела выше 37 °С в течение не менее 8 ч – 10 мл/кг;
- на каждые 20 дыханий свыше возрастной нормы – 15 мл/кг;
- при рвоте – 20 мл/кг (с 1 л желудочного сока теряется 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора);
- при учащенном стуле – 20–30 мл/кг после каждой дефекации (приблизительно по 40 ммоль натрия, калия, хлора на литр кишечных потерь);
- при парезе кишечника 2-й степени – 20 мл/кг, 3-й степени – 40 мл/кг

Расчет жидкости для возмещения обезвоживания также можно вести по гематокриту:

$$\text{ЖВО (мл/кг)} = \frac{Htб - Htн \times M\ (кг) \times K}{Htн},$$

где Htб – гематокрит у больного, Htн – гематокрит в норме, М – масса ребенка в килограммах, К – коэффициент внеклеточной жидкости, % (45 – для недоношенных, 40 – для новорожденных, 30 – для детей грудного возраста, 25 – для детей младшего возраста, 20 – старшего возраста).

Основная потребность в электролитах представлена в Таблице 5.

Таблица 5. Базовая потребность в электролитах

Возрастная группа	**Na (ммоль/кг)**	**K (ммоль/кг)**	**Cl (ммоль/кг)**

Новорожденные	2–3	1,5–3	2–3
Дети до года	2–3	2–3	2–4
Дети младшего возраста	2–3	1–2	2–3
Школьники	1–3	1–2	2

Суточная потребность в натрии складывается из физиологической потребности и дефицита, вызванного патологическим процессом.
Расчет дефицита натрия проводится по формуле:
Дефицит Na^+ (ммоль) = (Na^+ желаемый – Na^+ истинный) х М (кг) х К, где К – коэффициент внеклеточной жидкости: для недоношенных – 0,45, новорожденных – 0,4, грудных детей – 0,3, детей младшего возраста – 0,25, школьного возраста – 0,2, в среднем – 0,3.
В 1 мл 10% хлорида натрия содержится 1,7 ммоль натрия.
Расчет дефицита внеклеточного калия можно произвести по формуле расчета натрия, не забывая: калий – преимущественно внутриклеточный электролит, и коррекция внеклеточного дефицита не сопровождается его истинной коррекцией. В последнее время в связи с трудоемкостью определение внутриклеточного калия используется редко.
Темп введения калия не должен превышать 0,5 ммоль/кг/ч. Концентрация калия в инфузионной среде – не более 0,75%. В 1 мл 7,5% хлорида калия содержится 1 ммоль калия [30].
Больным МВ рекомендуется дополнительное введение кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым ежедневно. Подробнее см. Раздел 6.1 «Остеопороз при муковисцидозе», Таблицы 2 и 3.
Обсуждаются вопросы дополнительного постоянного приема препаратов цинка и пробиотиков [7].

5.3.3. Витамины

Пациентам с МВ рекомендуется ежедневный дополнительный прием жирорастворимых витаминов, желательно – в водорастворимой форме (Табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных МВ [14]

Витамины	**Характеристика больных**	**Дозы**
A	Все с ПН*	4000-10 000 МЕ/сут 1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1500 мкг)
D**	Все с ПН*	1500 ЕД -10 000 МЕ/сут 1 капля Аквадетрим = 500 МЕ (12,5 мкг)
E	Все: 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ/сут (18,4 мг)) 50 МЕ/сут (36,8 мг) 100 МЕ/сут (73,5 мг) 100-200 МЕ/сут (73,5-147,1 мг) 200-400 МЕ/сут (147,1-294,1 мг) 1 капля 10% р-ра = 2 МЕ (1,47 мг) 1 капля 30% р-ра = 6,5 МЕ (4,8 мг)
K	Все с ПН* при патологии печени	1 мг/сут – 10 мг/нед. 10 мг/сут 1 таб. Викасола = 15 мг
Бета-каротин	Все с ПН*	0,5-1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут 1 капля Веторон-Е = 1 мг бета-каротина

* ПН – панкреатическая недостаточность
** Подробнее об индивидуальных дозировках витамина D3 см. Раздел 6.1 «Остеопороз», Таблица 4.

Таблица 7. Рекомендации по дополнительному введению жирорастворимых витаминов пациентам с МВ [21]

Возраст	**Индивидуальные дозы дополнительно вводимых жирорастворимых витаминов**			
	Вит. A (МЕ)	Вит. E (МЕ)	Вит. D (МЕ)*	Вит. K (мг)
0-12 мес	1500	40-50	1500	0,3-0,5
1-3 лет	5000	80-150	1500	0,3-0,5
4-8 лет	5000-10 000	100-200	1500	0,3-0,5
>8 лет	10 000	200-400	1500	0,3-0,5

Примечание: *См. Раздел 6.1 «Остеопороз».

Рекомендуется проведение ежегодного контроля содержания жирорастворимых витаминов в сыворотке крови [7] (Табл. 8).

Таблица 8. Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных МВ

Витамин A (ретинол)	30-72 нг/мл
Витамин D – 25(OH)D	>30 – < 100 нг/мл
Витамин E α-токоферол/холестерин	>0,7 мг/дл >5,4 мг/г
Витамин K	Протромбиновое время, МНО

Примечание: * См. Раздел 6.1 «Остеопороз».

Клинически выраженные проявления недостаточности витаминов A (куриная слепота, ксерофтальмия) и E (неврологические нарушения) у подростков и взрослых с МВ были описаны в 80-х гг. XX века. В настоящее время такие случаи встречаются редко, однако низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех больных, 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 [31, 32].
У нелеченных больных МВ недостаточность витамина K может манифестировать геморрагическим синдромом. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети и взрослые, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии, или с сопутствующим поражением печени также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина K [33].
У больных МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена (более подробно изложено в Разделе 6.1 «Остеопороз»). В последние годы начинает изучаться роль витамина D в регуляции воспалительного ответа. В рандомизированном контролируемом исследовании при применении высоких доз витамина D3 (250 000 МЕ) у взрослых больных МВ во время бронхолегочных обострений, в течение года последующего наблюдения, помимо повышения уровня сывороточного вит. D зарегистрировано достоверное снижение сроков госпитализации, сроков получения антибиотиков, улучшение ОФВ1 и увеличение продолжительности жизни, по сравнению с группой плацебо. У больных, получавших витамин D3, отмечено также снижение уровня провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-6 при повышении уровня антимикробного пептида LL-37 [34-42].
Лечебный эффект высоких доз витаминов A и D нуждается в дальнейшем изучении, однако хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (A, D, E и K) и бета-каротин, оптимально – в водорастворимой форме [43-46]. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин E [47].
Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина C, потребность в котором у больных повышена, и витамина B12 в случаях резекции подвздошной кишки.
В настоящее время на российском рынке доступна одна форма жирорастворимого витамина D3 в водорастворимой форме (Аквадетрим).
Существуют водорастворимые формы жирорастворимых витаминов (AquaAdeks, DEKA plus, MVW Complete formulation). Они пока недоступны (не зарегистрированы) на рынке РФ. Употребление 1-2 таблеток (капсул) 1 раз в день с едой обеспечивает пациента полноценной дозой жирорастворимых витаминов. Также существуют формулы в сиропе для детей раннего возраста (Pediatric Drops).

5.3.4. Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ

Агрессивные методы нутритивной поддержки показали весьма высокую эффективность, в особенности у больных МВ с выраженными нарушениями нутритивного статуса. В систематическом обзоре, оценивающем эффективность различных методов диетотерапии [48], показано, что только применение энтерального зондового питания достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса больных МВ. Такие подходы, как дополнительное питание высококалорийными смесями и обучающие методики для пациентов, имели непостоянный эффект.

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.

Показания к применению агрессивных методов нутритивной поддержки

У детей:

- Отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев
- Фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля (или Z-score ИМТ/возраст, масса тела/возраст, масса тела/рост менее -2)
- Фактическая масса тела ниже 15% от долженствующей или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания высококалорийными смесями

У взрослых:

- ИМТ <18,5 или снижение массы тела более чем на 5% за период менее 2 месяцев
- Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне дополнительного приема высококалорийных смесей

К агрессивным методам нутритивной поддержки у больных МВ относятся:

1. Оптимально: зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или перкутанную гастростому (PEG) [49-55]. Для ночной гипералиментации используют смеси для энтерального питания (см. Табл. 9). Необходимый объем жидкой питательной смеси вводят капельно (оптимально – с помощью инфузионного насоса) в ночное время в течение 5-6 часов. Могут использоваться как полуэлементные смеси (на основе гидролизатов белка), так и полимерные (последние предпочтительны ввиду относительно низкой осмолярности и стоимости). Ночную гипералиментацию начинают с 1/3 рассчитанной от суточной потребности в калориях и увеличивают по мере прибавки в весе. Объем смеси для ночной гипералиментации должен подбираться таким образом, чтобы не снижать аппетит больного в дневное время. Заместительная ферментная терапия у пациентов с панкреатической недостаточностью проводится минимикросферическими препаратами панкреатина. До настоящего времени нет определенных рекомендаций по расчету потребностей (ориентировочно от 2000 до 4000 МЕ по липазе на 1 г жира во вводимой смеси) и режиму введения ферментов (в один или два приема в течение инфузии смеси). Для больных МВ оптимальна установка низкопрофильной гастростомы (типа MIC-KEY Kimberly-Clark), которая позволяет поддерживать активный образ жизни, не мешает спортивным занятиям и проведению кинезитерапии.
2. Парентеральное питание

- Полное парентеральное питание (центральный венозный катетер) – показания:
  - Состояния после операции на кишечнике (мекониевый илеус)
  - Синдром короткой кишки
  - Острый панкреатит
- Частичное парентеральное питание (для дополнительного питания): может использоваться периферический венозный доступ

Целесообразно использование продуктов для парентерального питания «3 в 1» (Кабивен, СмофКабивен, Оликлиномель и т.п.).

Для частичного парентерального питания могут использоваться только жировые эмульсии (Липофундин, Интралипид, Омегавен, оптимально – Смофлипид, в соответствии с инструкцией производителя).

Таблица 9. Продукты и смеси для лечебного питания для больных муковисцидозом различного возраста (перечислены продукты и смеси, зарегистрированные и доступные на российском рынке[##])

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель	Применение, предназначение
На основе цельных белков молока или частичного гидролиза белка***	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Пре-Нутрилак («Инфаприм», Россия), Пре-Нан («Нестле», Швейцария) Пре-Нутрилон («Нутриция», Нидерланды#), Симилак Особая Забота («Эбботт», США), Фрисо-Пре («Фрисленд», Нидерланды). Для детей старше 5-6 мес, получающих прикорм, – Хумана ЛП + СЦТ («Хумана», Германия)	Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию
	Смеси для энтерального питания для детей от 1 года до 3 лет: Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, НутриниДринк («Нутриция», Нидерланды#), Клинутрен Юниор («Нестле», Швейцария), ПедиаШур Малоежка, ПедиаШур 1,5 с пищевыми волокнами («Эбботт», США)	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 10 лет
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, Нутриэн Иммун, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Остео («Инфаприм», Россия), Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум, Изосурс («Нестле», Швейцария), Нутризон эдванс Нутридринк сухая смесь ("Нутриция", Нидерланды)#, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия («Нутриция», Нидерланды), Эншур 2 («Эбботт», США), Суппортан («Фрезениус Каби», Германия), Нутрикомп («Б. Браун», Германия) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация
На основе белков молока**	Нутриэн Диабет («Инфаприм», Россия), Нутризон Эдванст Диазон# («Нутриция», Нидерланды), Нутрикомп Диабет Ликвид («Б. Браун», Германия), Новасурс Диабет Плюс («Нестле», Швейцария), Дибен («Фрезениус Каби», Германия)	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 6 лет и взрослых, ночная гипералиментация у больных МВ и ассоциированным сахарным диабетом

На основе глубоких гидролизатов белка, с включением СЦТ в состав жирового компонента*	Нутрилак-пептиди СЦТ («Инфаприм», Россия); Нутрилон-ПептиГастро, Пептикейт («Нутриция», Нидерланды), Альфаре («Нестле», Швейцария)	Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с рождения до 1 года с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам коровьего молока
	Пептамен Юниор («Нестле», Швейцария)	Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей от 1 года до 6 лет с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам молока
	Пептамен, Пептамен Энтерал, Пептамен АФ («Нестле, Швейцария), Нутризон Эдванст Пептисорб («Нутриция», Нидерланды), Сурвимед («Фрезениус Каби», Германия), Нутрикомп Пептид Ликвид («Б. Браун», Германия)	Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей старше 3 лет и взрослых с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции
Молочные коктейли и высококалорийные пудинги**	Нутридринк; Нутридринк Крем 4 вкуса; Фортикер 3 вкуса («Нутриция», Нидерланды) Суппортан («Фрезениус», Германия) Нутрикомп Дринк Плюс («Б. Браун, Германия)	Дополнительное высококалорийное питание для детей старше 3 лет и взрослых. Принимается между приемами основной пищи
Масла, содержащие среднецепочечные триглицериды	Ликвиджен («Нутриция», Нидерланды)#, Масла Ceres («Д-р Шер», Италия)	Дополнительный источник калорий за счет среднецепочечных триглицеридов. Добавляется в смеси и блюда для увеличения калорийности при невозможности компенсировать стеаторею

*, ** При использовании данных продуктов требуется дополнительный прием панкреатических ферментов.
* В меньшей дозе. ** В большей дозе, т.к. в состав входят обычные жиры.
*** Смеси содержат частично гидролизованный белок.
# Внесены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2016 г., утвержденный Правительством РФ 14 октября 2015 г., (рекомендуются при ИМТ менее 25 перцентиля) .

Гормон роста и стимуляторы аппетита

Назначение гормона роста (СТГ) пациентам с задержкой роста и костного возраста показало эффективность в отношении увеличения роста и легочных объемов, однако требуются дальнейшие исследования для отработки дозировок, критериев отбора пациентов, оценки безопасности и общего эффекта на состояние здоровья.

В практике отечественной педиатрии и пульмонологии не нашло широкого распространения применение стимуляторов аппетита, в то время как за рубежом они часто назначаются больным МВ со сниженным аппетитом. Хотя наиболее изученным при МВ является мегестерола ацетат, результаты применения стимуляторов аппетита при МВ остаются неоднозначными ввиду большого количества побочных эффектов и требуют проведения расширенных контролируемых клинических испытаний [7].

5.3.5. Питание беременных и кормящих женщин с МВ

У женщин, больных муковисцидозом, при сохранных легких и нормальном физическом статусе серьезных проблем с зачатием и вынашиванием плода практически не возникает. Снижение нутритивного статуса может привести к вторичной аменорее, задержке или даже невозможности наступления беременности, а низкий ИМТ во время беременности – к рождению ребенка со сниженной массой тела. Редко, но встречающийся при муковисцидозе избыточный вес пациентки также может снизить уровень рождаемости и увеличивает риск осложнений, таких как высокое кровяное давление, диабет и инфекции во время беременности.

В настоящее время научно обоснованных специальных рекомендаций в отношении питания беременных и кормящих женщин, больных МВ, недостаточно. Все основные принципы и рекомендации по питанию здоровых беременных применимы и для больных МВ.

Питание женщины во время беременности должно быть полноценным и разнообразным, полностью соответствуя физиологическим потребностям в пищевых веществах и энергии как самой женщины, так и растущего плода с учетом срока гестации. Рекомендуется сохранение пищевых стереотипов, сформированных у женщин до наступления беременности (если питание женщины было достаточно адекватным). Все это будет способствовать обеспечению комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности беременной женщины.

Фолиевую кислоту, необходимую для предотвращения развития дефекта нервной трубки, женщинам с муковисцидозом, планирующим беременность и уже во время беременности, рекомендуется принимать в таких же дозировках, как и женщинам без муковисцидоза. Витамин А пациенткам с панкреатической недостаточностью следует принимать в стандартных для муковисцидоза дозировках и не превышать 10 000 МЕ/сут. Витамин D рекомендован в дозировках около 400 МЕ, но его концентрацию в крови следует контролировать.

В первом триместре беременности, когда плод еще невелик, а женщина продолжает вести обычный образ жизни, потребности в основных пищевых веществах и энергии существенно не меняются и соответствуют рекомендуемым физиологическим нормам для женщин детородного возраста. Во втором и третьем триместрах беременности, когда плод достигает больших размеров, для его нормального развития, а также для роста плаценты, матки, грудных желез требуется дополнительное количество энергии, белка, кальция, железа, витаминов. Для адекватной моторной активности кишечника необходимо дополнительное поступление пищевых волокон.

В период кормления грудью питание женщины необходимо организовывать с учетом поддержания ее здоровья, обеспечения достаточной и продолжительной лактации при оптимальном составе грудного молока. Питание кормящей матери должно удовлетворять ее физиологические потребности в пищевых веществах и энергии, а также возрастные потребности ребенка первых месяцев жизни.

При ведении беременности больной МВ подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода и тщательного контроля за нутритивным и гликемическим статусом пациентки. Нутритивная недостаточность может усугубляться при наличии таких частых осложнений беременности, как тошнота и гастроэзофагеальный рефлюкс. Часто простое увеличение калорийности рациона недостаточно эффективно. В таких случаях необходимо рассматривать вопрос о проведении гипералиментации с помощью назогастрального зонда, а в ряде случаев – через гастро- или еюностому.

Грудное вскармливание также требует поступления дополнительных калорий. Для матери, больной МВ, исключительно грудное вскармливание может оказаться достаточно трудным. Если женщина, кормящая грудью, не может поддерживать нормальный вес, следует рассмотреть вопрос о переводе младенца на смешанное/искусственное вскармливание. Также следует учитывать безопасность для плода/младенца лекарственных средств, которые получает мать для лечения основного заболевания [56, 57].

5.3.6. Инновационные методы персонифицированного подбора диеты и ферментной терапии при муковисцидозе (компьютерные программы)

За рубежом расчет индивидуального питания пациентам с муковисцидозом, дозы и распределения ферментов с учетом фактического жира пищи входит в рутинную практику. Этому способствует наличие в штате лечебного заведения врача-диетолога и специальных компьютерных программ. В настоящее время в ряде стран разработаны программы для оценки питания и ферментной терапии больных МВ как для врачей, так и для пациентов (www.mycyfaap.eu).

В 2016 г. была разработана программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС № 2016660762 от 21.09.2016). Программа предусматривает индивидуальную оценку нутритивного статуса и фак-

тического питания больных муковисцидозом, а также последующую коррекцию питания и ферментной терапии с учетом специфики патологии муковисцидоза. Данный метод основан на принципах персонифицированного подхода к пациенту. Функциональные возможности программы включают: индивидуальный комплексный мониторинг состояния физического здоровья (масса тела, рост, ИМТ), оценку адекватности рациона питания, расчет ферментной терапии на основе потребления жиров с пищей, хранение и систематизацию данных, выбор алгоритма нутритивной и ферментной коррекции. Программа предназначена для внедрения в практическое здравоохранение и может использоваться врачами, участвующими в лечении пациентов с муковисцидозом, в амбулаторной и стационарной практике учреждений здравоохранения. Программа прошла апробацию в трех центрах муковисцидоза РФ. Программа способствует сокращению трудозатрат врача и повышению эффективности лечения после коррекции потребления основных макронутриентов и суточной калорийности, а также заместительной ферментной терапии. Для родителей детей с МВ и взрослых пациентов разработана программа мобильной версии ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.17).

Литература

1. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol. 1988; 41: 583-91.
2. Каширская Н.Ю., Васильева Ю.И., Капранов Н.И. Клиническое значение нутритивного статуса в течении муковисцидоза. Медицинская генетика. 2005; (1): 43-7.
3. Lai HJ., Shoff SM., Farrell P.M. Recovery of birth weight Z-score within two years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years in children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2009; 123: 714-22
4. Matel J. Nutritional management of cystic fibrosis. J Parenter Enteral Nutr 2012; 36: 60-7.
5. Yen E.H., Quinton H., Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013; 162 (3): 530-5.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Wolfe S, Schneider SM, Wilchansky M. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition. 2016; 35: 557-77.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: Медпрактика-М, 2015.
9. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2001.
10. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 35-49.
11. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin, E. Zimmerman J. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51 (3): 304-8.
12. De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. Am J Pathol. 2007; 293: 104–11.
13. Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62 (4): 518-9.
14. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG. Robberecht E., Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51-75.
15. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108: 832-9.
16. Francis DEM (ed.). Diets for Sick Children. Oxford etc.: Blackwell, 1987.
17. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 18.12.2008).
18. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. 4-е изд. М., 2011.
19. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Docosahexaenoic acid trials in cystic fibrosis: a review of the rationale behind the clinical trials. J Cyst Fibros. 2005; 4 (1): 27-34.
20. Cost TC, Armand M, Lebacq J, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. An overview of monitoring and supplementation of omega-3 fatty acids in Cystic Fibrosis. Clin Biochem. 2007 40 (8): 511-20
21. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Design, Development and Therapy 2012; 6: 151-61.
22. Sands D, Mielus M, Pawłowicz J, Piotrowski R, Minarowska A, Milanowski A. Importance of CF-formula in nutrition of children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2007; 6 (l): 65.
23. Рославцева Е.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни. М.: Союз педиатров России, 2011: 48, 49.
24. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (1): 162-7.
25. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А. Практика лечения больных муковисцидозом: Учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012.
26. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrel PM, Marshall BC, MD, Accurso FJ. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: 73-93.
27. 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): 29–36.
28. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. J Cyst Fibros 2009; 8: 382-5.
29. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Особенности нутриционной поддержки больных в педиатрии. В кн.: Руководство по клиническому питанию. Луфт В.М. (ред.). СПб.: Арт-Экспресс, 2016: 355-390.
30. Тепаев Р.Ф. Парентеральное питание в педиатрии и детской хирургии. В кн. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., ред. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 557-73.
31. Rayner RJ., Tyrell JC., Hiller E.J. Night blindness and conjunctival sclerosis caused by vitamin A deficiency in patients with cystic fibrosis. Arch Dis Child 1989; 64: 1151-6.
32. Rivas-Crespo MF. Serum retinol and pulmonary function in young people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2016; 15 (2): 15.
33. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 660-667
34. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 2005; 172: 212-7.
35. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Zeigler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. Clin Endocrinol 2008; 69: 374-81.
36. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. Int J Endocrinol 2010; 2010: 218691
37. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA. An update of 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 2012; 97 (4): 1082-93.
38. Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, et al. Transient effectiveness of vitamin D2 therapy in pediatric cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2010; 9: 143-9.
39. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol and UV light. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2037-43.
40. McNally P, Coughlan C, Bergsson G, Doyle M, Tagart C, Adorini L. Vitamin D receptor agonists inhibit pro-inflammatory cytokine production from the respiratory epithelium in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10: 428-34.
41. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 270-2.
42. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 14; (5): CD007298. Doi: 10.1002/14651858.CD007298.pub4.
43. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14: 574-81.
44. Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. Nutr Clin Pract 2010; 25: 340-6.
45. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejczu E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. Nutr Res 2011; 31: 509-18.
46. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011 (10) 31-6.
47. Sitrin MD, Lieberman F, Jensen WE, Noronha F, Milburn C, Addington W. Vitamin E deficiency and neurologic disease in adults with cystic fibrosis. Ann Intern Med 1987; 107: 51-4.
48. Woestenenk JW,. Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. J Cyst Fibros 2013; 12: 102-115.
49. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No: CD001198. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.pub4
50. Vandeleur M, Massie J, Oliver M. Gastrostomy in children with cystic fibrosis and portal hypertension. J Pedaitr Gastroenterol Nutr 2013; 57 (2): 245-7.
51. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, Bujanover Y, Augarten A, Cochavi B, Yahav Y, Modan-Moses D. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 222-228.
52. Van Biervliet S, DeWaele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67: 241-4.
53. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 324-329.
54. Lalanne A, Gottrand F, Salleron J, Puybasset-Jonquez AL, Guimber D, Turck D, Michaud L. Long-term outcome of children receiving percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 172-6.
55. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, Steven Freedman, Elaine Harrington, Peter J. Murphy PJ, Palmer L, Amy E. Schrader AE, Shiel K, Sullivan J, Wallentine M, Bruce C. Marshall BC, Amanda Radmer Leonard ARl. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2016; 15: 724-35.
56. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008; 7 (Suppl 1) 2-32.
57. Goddard J, Bourke SJ. Cystic fibrosis and pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist 2009 Jan Vol 11 (1): 19-247.

Ферментная терапия

При муковисцидозе 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 и половые органы у мужчин. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего – поджелудочной железы (ПЖ) и печени [1, 2].

Экзокринную панкреатическую недостаточность (ЭПН) имеют 85-90% больных муковисцидозом. В основном это пациенты, имеющие мутации I-III классов [1-7].

По происхождению панкреатическая недостаточность при МВ относится к первичной (врожденной). По механизму – сочетание абсолютной и относительной. Недостаточное поступление панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку из-за нарушения оттока панкреатического секрета по протокам (абсолютная ЭПН) сочетается с низкими значениями pH в кишке, гиперацидностью, дефицитом желчных кислот (относительная ЭПН) [8].

Поражение ПЖ выявляется уже в антенатальном периоде. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO^{3-} и Cl^{-}) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким, и скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизу ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани, отсюда другое название заболевания – кистозный фиброз. Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров, белков и крахмала. Помимо этого, при муковисцидозе происходит нарушение выработки бикарбонатов. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка [1, 2, 5, 7, 9, 10].

Некоторые мутации гена МВ (IV и V классов) связаны с медленным развитием хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет [1-7]. В России, по данным Национального регистра больных МВ 2014 г., инсулинозависимый сахарный диабет встречался у 7,7% взрослых больных МВ и 2,1% детей (в среднем у 3,7% больных) [11].

Критерии ЭПН при муковисцидозе

Клинические признаки (выраженность варьируется в широком диапазоне, а у части пациентов они могут наблюдаться в минимальной степени):

- диспептические признаки (метеоризм, неустойчивый стул, жирный стул, полифекалия),
- болевой абдоминальный синдром,
- нарушение нутритивного статуса (снижение массы тела, уменьшение выраженности подкожно-жирового слоя, гипоальбуминемия, гиполипидемия и другие признаки белково-энергетической недостаточности) [8].

Лабораторные методы

Для выявления экзокринной панкреатической недостаточности «золотым стандартом» остается определение коэффициента поглощения жира (CFA) – исследование, которое сложно проводить в повседневной медицинской практике. Однако в согласительных документах по МВ для выявления ЭПН считается достаточным применение непрямого метода, а именно – определение фекальной панкреатической эластазы-1 (FE1), простой в исполнении и надежный метод, который можно использовать у детей начиная с двух недель жизни при отсутствии жидкого стула [1, 8, 10].

Методы диагностики ЭПН, используемые в России (доступные в повседневной практике):

- Копрограмма (в серии) – стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа)
- Определение эластазы-1 в стуле – снижение уровня эластазы-1 ниже 200 мг/г

- Липидограмма кала – увеличение экскреции триглицеридов

Основной лабораторный признак ЭПН – стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа).

Степень выраженности стеатореи I типа:
Выраженная – визуально жирный стул.
Умеренная – визуально жира в стуле нет, в копрограмме нейтральный жир в повышенном количестве.
Скрытая – визуально жира в стуле нет, нейтральный жир в копрограмме в пределах нормы или повышен незначительно, но есть признаки заболеваний и состояний, способных вызвать данное нарушение (см. ниже) [8].

Определение эластазы-1 в стуле позволяет дифференцировать абсолютную и относительную ЭПН. Входит в обязательные методы обследования при установлении диагноза «муковисцидоз». У больных МВ с сохранной экзокринной функцией ПЖ определение эластазы-1 следует повторить через 3 месяца, на первом году жизни, далее проверять ежегодно в детском возрасте, а также в периоды замедления роста, потери веса и диареи [10].

Лабораторные критерии вариантов экзокринной недостаточности ПЖ
Степени выраженности ЭПН (по уровню эластазы-1 в кале):
- Умеренная – уровень эластазы-1 – от 200 до 150 мг/г
- Средней степени – от 150 до 100 мг/г
- Выраженная – ниже 100 мг/г
- Крайне выраженная (характерная для муковисцидоза) – ниже 15 мг/г

При невозможности определения уровня эластазы-1 в стуле следует ориентироваться на копрологические данные и динамику клинической картины основного заболевания.
Абсолютная – стеаторея I типа, снижение уровня эластазы-1 в стуле.
Относительная – стеаторея I типа (может быть незначительно выраженной) при нормальном или умеренно сниженном уровне эластазы-1 в стуле [8].

Коррекция панкреатической недостаточности при муковисцидозе
В соответствии с международными рекомендациями по заместительной терапии панкреатическими ферментами при муковисцидозе [9, 10, 12, 13, 14] следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме (микрогранулы). Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (минимикросферы, микросферы и микротаблетки размером от 0,4 до 2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку [7, 14, 15]. Кроме того, pH-чувствительная оболочка микрогранул защищает панкреатин от разрушения в желудке. Сами микрогранулы помещены в pH-чувствительные капсулы, которые защищают их от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы достигают желудка, где и растворяются, высвобождая микрогранулы. В двенадцатиперстной кишке, при значении pH около 5,5 растворяется оболочка микрогранул и высокоактивные ферменты начинают свое действие [1, 14].
Адекватность замещающей панкреатические ферменты терапии определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания, и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса. Имеется большое количество международных директив и руководств по тестированию на ЭПН и дозировке ферментов [9, 10, 13, 16-22].

Побочные эффекты панкреатических ферментов при применении у больных муковисцидозом
Гиперурикемия и гиперурикозурия, которые развивались при использовании менее очищенных панкреатических экстрактов прошлого поколения, более не являются проблемой в связи с внедрением современных микрогранулированных препаратов. Раздражение слизистой ротовой полости

может развиваться при использовании препаратов в форме порошка, при разжевывании или удержании во рту кислотоустойчивых микрогранул, а также при растворении в среде с pH более 5,5. Возможно перианальное раздражение, связанное с выведением большого количества ферментов со стулом, при ускоренном интестинальном транзите или применении чрезмерных доз ферментов. У пациентов с выраженной хронической жировой недостаточностью питания слишком быстрое повышение дозы ферментов может приводить к тяжелым запорам [7].
Фиброзная колонопатия (ФК) впервые была описана в 1994 г. [23]. Патофизиологические механизмы так и не были точно установлены. Возникновение ФК в первую очередь связали с большими дозами препаратов, с химическими компонентами кислотоустойчивого покрытия микрогранул и с юным возрастом пациентов. В некоторых странах, например в Великобритании, не только ограничили максимальную суточную дозу ферментов, но и не рекомендовали препараты Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzitrat 25 000, из-за наличия в их оболочке кополимера метакриловой кислоты – Eudragit L30 D55 – больным в возрасте до 15 лет [9, 12]. Следует отметить, что ни у одного больного, по имеющейся информации из региональных центров МВ по всей России, ФК никогда не встречалась, несмотря на то что более 30% пациентов получают высокие дозы (>10 тыс. ЕД липазы/кг/сут) панкреатических ферментов [24].

Дозирование панкреатических ферментов при муковисцидозе
Больным МВ детям с сохранной функцией поджелудочной железы в момент постановки диагноза назначение препаратов не рекомендуется, если физическое развитие ребенка не страдает. Через 3 месяца после установления диагноза и потом ежегодно следует проводить иммуноферментный тест на определение панкреатической эластазы-1 в стуле для выявления возникновения экзокринной недостаточности и начала заместительной терапии (см. выше).
Больным МВ с экзокринными нарушениями ПЖ заместительную панкреатическую терапию следует назначать сразу после установления диагноза.
Ферментные препараты могут различаться по целому ряду параметров: а) состав ферментов, который часто варьируется; б) характеристики растворимости относительно показателей pH и других составляющих жидкого содержимого двенадцатиперстной кишки; в) размер частиц и скорость их выхода из желудка в соотношении с выходом пищи. Большое значение имеют особенности назначения, включая коррекцию дозы ферментов в зависимости от потребления жиров и времени относительно приема пищи.
В аспекте применения доступных сегодня ферментных препаратов целевые показатели всасывания жиров составляют от 85 до 95%. Однако у значительного числа пациентов с МВ не удается достичь такого уровня всасывания.

Основные принципы дозирования ферментных препаратов изложены в Европейских рекомендациях [9, 10, 13]
Доза панкреатина индивидуальна для каждого больного. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира.
Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше четырех лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.
Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4-1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 600-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

Рекомендуется:

- Смешать микрогранулы (панкреатин) с небольшим количеством молока либо фруктового пюре и давать с ложки непосредственно перед кормлением; капсулы для маленьких детей можно раскрывать и делить их содержимое в соответствии с рассчитанной потребностью
- Постепенно повышать дозу в соответствии с клиническими симптомами, видом стула и данными копрограммы (нейтральный жир), объективных измерений прибавки массы тела, роста
- После введения в рацион твердой пищи индивидуально титровать дозу ферментов в соответствии с содержанием жира в пище. Для достижения максимального эффекта необходимы регулярные консультации диетолога

Согласующийся с общеевропейскими рекомендациями протокол назначения препаратов панкреатических ферментов, разработанный в Royal Brompton Hospital (Великобритания), приведен в Таблице 1.

Таблица 1. Средние начальные дозы панкреатических ферментов с учетом возраста [8, 25]

Первый год жизни	**1/2-1 мерная ложечка Креона Микро в гранулах на одно кормление грудным молоком или эквивалентной смесью (120 мл). 1 мерная ложечка на 4 г жира**
Дети до 3 лет	2 капсулы Креона 10 000 с едой, 1 капсула на перекус
Дошкольники	2-3 капсулы Креона 10 000 во время еды, 1-2 капсулы на перекус
Школьники	4-6 капсул Креона 10 000 во время еды, 2-3 капсулы на перекус
Подростки	5-8 капсул Креона 10 000 во время еды, 2-3 капсулы на перекус

Опыт Российского центра муковисцидоза позволил предложить модифицированную таблицу по назначению панкреатических ферментов больным муковисцидозом (Табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации по подбору доз (ЕД липазы) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом [1]

Дети грудного возраста	**Дети старше 1 года**
Около 2500-3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 600-800 ЕД липазы на 1 г жира в питании	2000-6000 ЕД/кг/сут Равноценно 500-4000 ЕД липазы на 1 г жира в съедаемой пище
	500-1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250-500/ЕД/кг на дополнительный прием пищи*
Дозы выше 3000 ЕД/кг в пищу или 10 000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного муковисцидозом	
Дозы выше 6000/кг в пищу или 18 000-20 000 ЕД/кг в сутки угрожают развитием фиброзной колонопатии	

Примечание : более точным является расчет липазы на содержание жира в пище для перекусов

В только что вышедших Общеевропейских рекомендациях гастроэнтерологов, гепатологов и общества муковисцидоза (ESPEN-ESPGHAN-ECFS) представлена следующая схема дозирования панкреатических ферментов (Табл. 3) [13].

Таблица 3. Заместительная панкреатическая терапия, рассчитанная по содержанию липазы [9, 16, 20]

Возраст	Предлагаемая дозировка
Дети грудного возраста (до 12 месяцев)	2000-4000 ЕД липазы/120 мл грудного молока или молочной смеси, что примерно равно 2000 ЕД липазы на 1 г жира в пище

Дети от 1 до 4 лет	2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира в пище, повышая по необходимости (максимальная дозировка – 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки)
Дети старше 4 лет и взрослые	Начиная с 500 ЕД липазы/кг массы тела на прием пищи, повышая постепенно до максимальной дозы, которая составляет: - 1000-2500 ЕД липазы/кг массы тела на один прием пищи, или - 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки, или - 2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира со всеми содержащими жиры приемами пищи, перекусами, напитками

Недавнее международное исследование выявило, что, несмотря на общепринятые Европейские рекомендации, средние дозы панкреатических ферментов (от 3,947 до 13,615 ЕД липазы/кг и выше), принимаемых больными муковисцидозом в разных странах, значительно различаются, что еще раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода к подбору заместительной ферментной терапии [26].

Не рекомендуется применение при муковисцидозе препаратов с недоказанными при данном заболевании эффективностью и безопасностью [1, 8, 25].

Ферментные препараты следует принимать с каждым приемом пищи, включая жидкости, содержащие белки и жиры, и крахмал. Рекомендуется делить ферменты, принимая часть дозы в начале приема пищи и в середине.

Показатели эффективности и контроль за подбором дозы ферментов

Эффективность заместительной терапии оценивается по изменению количества каловых масс, их консистенции, исчезновению жира. При этом ребенок начинает прибавлять в массе. При подборе дозы ферментов проводят контроль копрограммы на наличие нейтрального жира 1 раз в 7-10 дней. В идеале нейтральный жир в копрограмме должен отсутствовать, но допускается наличие незначительного количества нейтрального жира. Определение панкреатической эластазы кала-1 не используется для этой цели, данный показатель не зависит от проводимой заместительной ферментной терапии и свидетельствует лишь о степени панкреатической недостаточности.

Недостаточный контроль гастроинтестинальных симптомов

Отсутствие эффекта заместительной терапии может быть из-за: наличия сопутствующей терапии желудочно-кишечного тракта; нарушения режима приема препарата; недостаточного количества принимаемого фермента; потери активности фермента в препарате; инактивации фермента желудочным содержимым [14].

Последний фактор вызывает повышенный интерес, хотя инактивация панкреатических ферментов желудочным соком известна уже многие годы. Панкреатическая липаза необратимо инактивируется желудочным соком при значении pH 4,0 и ниже. Попытки нейтрализовать или ингибировать желудочный сок и тем самым защитить панкреатические ферменты от инактивации делались с различным успехом. При исследовании большого количества антацидов только прием гидроксида алюминия в дополнение к приему панкреатических ферментных препаратов позволил в некоторой степени уменьшить стеаторею по сравнению с лечением только ферментными препаратами. Изучение влияния антагонистов H_2-рецепторов и ингибиторов протонной помпы дало противоречивые результаты. Прием препаратов этой группы в некоторых случаях позволяет снизить стеаторею или не оказывает никакого эффекта [7, 27]. Прием препаратов, уменьшающих кислотность желудочного сока, у детей младше года не считается оправданным [16].

Другие потенциальные гастроинтестинальные расстройства включают: гастроэзофагеальный рефлюкс, отличающийся высокой распространенностью как среди новорожденных, так и среди пациентов старшего возраста, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, панкреатит у пациентов с сохранной функцией ПЖ, заболевания печени и желчного пузыря, целиакию, аллергию к белкам коровьего молока, лактазную недостаточность и – в очень редких случаях – интолерантность к препаратам на основе свиной поджелудочной железы. Синдром дистальной интестиналь-

ной обструкции (СДИО), характеризующийся повторными приступами абдоминальных болей в сочетании с различными симптомами обструкции, сравнительно часто встречается при МВ.

При повышении дозы панкреатических ферментов у пациентов с СДИО высока вероятность обострения абдоминальной боли и запоров [16, 17].
У больных муковисцидозом отмечается снижение поступления таурин-конъюгированных желчных кислот вследствие повышенного уровня потерь гастроинтестинального содержимого, с одновременным компенсаторным повышением продукции глицин-конъюгированных желчных кислот. Соответственно, в плазме и желчи при МВ возникает дефицит таурин-конъюгированных желчных кислот, участвующих в эмульгации липидов. До сих пор сохраняются противоречия в решении вопроса относительно способности перорального таурина корректировать дефицит и недостаточность питания [7, 9].

Российский опыт применения минимикросфер Креон
Успешное применение препарата Креон началось в Европе с 1984 г., а в Америке – с 1987 г. Больные муковисцидозом в России получили возможность использовать Креон на десятилетие позже. В 2009 г. Креон® первым был одобрен Американским регулирующим ведомством (FDA) в соответствии с новыми правилами по перерегистрации любых продуктов на основе панкреатических ферментов и рекомендован для лечения панкреатической недостаточности при муковисцидозе, хронического панкреатита и после удаления поджелудочной железы [28-32]. В Российском центре МВ изучались клиническая эффективность и безопасность препарата Креон® в международном исследовании (1993-1995 гг.). По данным этого исследования препарат Креон оказался в 2,5-3 раза эффективнее, чем таблетированные заместительные ферменты (Панзинорм, Мезим, Фестал и др.) [1, 24, 33, 34]. Последние два десятилетия практически все больные муковисцидозом в РФ получали препараты Креон® 10 000 или Креон® 25 000 фирмы «Солвей Фарма», теперь «Эбботт» (США). Позднее было установлено, что по адекватности клинического действия соотношение «Креон 25 000: Креон 10 000» составляет 1:2,5. Креон 25 000 целесообразно использовать в терапии панкреатической недостаточности поджелудочной железы у больных, получающих высокие дозы ферментов (более 20 капсул Креона 10 000 в сутки) [8, 24, 34].
Недавно появившаяся высокоактивная форма препарата Креон 40 000, возможно, позволит сократить количество капсул, одновременно принимаемых больными с приемом пищи, до 1-2 [35]. А Креон 5000, ожидаемый в России в ближайшем будущем, оптимизирует дозирование препарата детям грудного возраста [36].
Разработанная тактика ведения больного МВ при сохраняющемся синдроме мальабсорбции и отсутствии улучшения физического статуса из-за наличия осложнений со стороны ЖКТ или неадекватности дозы панкреатических ферментов представлена в виде алгоритма на Рисунке 1. Эффективность данной схемы была доказана при наблюдении за больными МВ со смешанной формой и некупирующимся кишечным синдромом [7, 24].

Сравнительная характеристика клинической эффективности и безопасности применения Креона и других форм микросферических панкреатических ферментов у больных муковисцидозом
В Российской Федерации на 01.01.2017 г. зарегистрировано кроме Креона три микросферических препарата. В нашей практике мы встречались со следующими: Микразим 10 000 и 25 000 ЕД («СТИ-МЕД-СОРБ», ООО «Группа компаний «ЛЕКСИРЪ» (сейчас «АВВА РУС/СТИ-МЕД-СОРБ»), Россия); Эрмиталь, выпускаемый в трех формах – 10 000 ЕД, 25 000 ЕД и 36 000 ЕД, фармацевтической компании «Грюненталь» («Штада», Германия); Пангрол («Берлин-Хеми», Германия). Препарат Панцитрат ранее довольно широко применялся больными муковисцидозом, особенно взрослыми, и считался препаратом выбора у них, но в настоящее время не зарегистрирован в РФ. Проведенное в 2008 г. мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности Микразима выявило, что препарат обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14%. Поэтому он не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [1, 5]. Препараты Эрмиталь и Пангрол уже имеют положительные отзывы при кратковременном применении и могут рассматриваться как препараты резерва при муковисцидозе [1, 37, 38].

Ферментная терапия при энтеральном питании
Ферментная терапия при энтеральном питании назначается с учетом степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В настоящее время нет достаточных исследований по эффективности использования ферментов при энтеральном питании, по их дозированию и способу введения (при болюсном питании, через зонд, через гастростому).

- Доза фермента подбирается индивидуально из расчета: от 500 ЕД липазы (дети с относительной панкреатической недостаточностью) до 4000 ЕД липазы (абсолютная панкреатическая недостаточность) на 1 г жира в пище с учетом содержания жира в смеси для нутритивной поддержки и состава жира (количества средних и длинноцепочечных триглицеридов).
- Начальная доза панкреатических ферментов при муковисцидозе и абсолютной панкреатической недостаточности подбирается в зависимости от количества капсул Креона, принимаемых для основных приемов пищи (реже исходя из общей суточной потребности).
- Рекомендуется корректировка в соответствии с кишечными симптомами, стеатореей и увеличением веса.
- На среднецепочечные триглицериды (СЦТ) дополнительного назначения ферментов не требуется. Гидролизованные и элементные смеси (см. Табл. 9, Раздел «Диета, ферментная терапия. Витамины») могут применяться у больных с тяжелым течением муковисцидоза, преимущественно для зондового энтерального питания (через назогастральный зонд или гастростому, в связи с со своеобразными органолептическими свойствами) и требуют назначения ферментов из расчета 2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира, без учета содержания СЦТ. Например: в 100 мл смеси Пептамен Юниор содержится 3,8 г жира, из них 60% – СЦТ и 40% – длинноцепочечные триглицериды. Начальная дозировка микрокапсулированных панкреатических ферментов составит: 2000 ЕД липазы х 0,4 х 3,8 = 3040 ЕД липазы на каждые 100 мл вводимой смеси.
- Показаниями для применения гидролизатов у младенцев с муковисцидозом могут служить: состояния после операций на кишке (мекониевый илеус) и аллергия к белкам коровьего молока. В остальных случаях нет доказательств, что гидролизованные смеси эффективнее, чем полимерные, назначаемые с панкреатическими ферментами при муковисцидозе [25].

Заключение
Таким образом, несмотря на то что этиология и патогенез поражения поджелудочной железы при муковисцидозе кажутся понятными, разработка заместительной терапии, которая стремится максимально приблизить процессы переваривания и всасывания к физиологической норме, еще далеко не закончена и будет продолжена в будущем совместными усилиями ученых и врачей. Панкреатические ферменты в виде кристаллов (liprotamase), полученные по генно-инженерным технологиям, а также вырабатываемые из бактерий (burlulipase) [1, 39], устойчивые к желудочному соку, уже в ближайшее время могут стать доступными нашим пациентам. Расширяемая география производства панкреатических ферментов, включая нашу страну, требует проведения клинических исследований для изучения эффективности и безопасности вновь производимых препаратов. Экспертный совет считает, что только Креон имеет в России доказанные эффективность и безопасность длительного (пожизненного) применения у больных муковисцидозом всех возрастов, включая новорожденных.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы при муковисцидозе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского: 2014; 93 (4): 141-9.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989 Sep 8; 245 (4922): 1066-73.
4. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, Markiewicz D, Aznarez I, Casals T, Larriba S, Mercier B, Cutting GR, Krebsova A, Macek MJr, Langfelder Schwind E, Marshall B, Palacio A, Bal J, Nowakowska A, Ferec C, Estivill X, Durie P, Tsui LC. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. Nat Genet. 1999 Jun; 22 (2): 128-9.
5. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Кусова З.А., Капранов Н.И. Система пищеварения при муковисцидозе – терапия наиболее важных патологических состояний. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012; 1: 2-7.
6. Barlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Scott C. Bell SC. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA. 2009 Sep 9;3 02 (10): 1076-83.
7. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Шелепнева Н.Е. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 98-105.
8. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., Рычкова С.В., Звягин А.А., Файзуллина Р.А., Шеина О.П., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Нижевич А.А., Печкуров Д.В., Урсова Н.И., Хавкин А.И., Потапов А.С., Алимова И.Л. Рекомендации «Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике». Вопросы детской диетологии. 2014; 12 (3): 66-71.
9. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG. Robberecht E., Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51-75.
10. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines J Cyst Fibros 2014;13(1):23-42.
11. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: Медпрактика-М, 2015.
12. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr Drugs. 2000; 2 (3): 205-22.
13. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Wolfe S, Schneider SM, Wilchansky M. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition 2016; 35: 557-577.
14. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы при муковисцидозе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93(4): 124-31.
15. Lippold BC. What is the ideal size for enteric-coated pancreatin preparations? Drugs made in Germany 1998; 41(2): 52-6.
16. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010;9:323-9.
17. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35: 246-59.
18. Taylor C, Willson NB, Littlewood J, Morton A, Watson H, Wolfe S, UK cystic fibrosis trust nutrition working group. Bromley: Nutritional management of cystic fibrosis; 2002.
19. Stapleton D, Ash C, King S, Volders E, Graham C, Yard K, Matson A, Collins C. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis. 2006.
20. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrel PM, Marshall BC, MD, Accurso FJ. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: 73-93.
21. Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155: 94–105.
22. Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, Stapleton D. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health. 1999; 35:125-9.
23. Smyth RL, Ashby D. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case control study. Lancet 1995; 346 (8985): 1247-51.
24. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2001.
25. Balfour-Lynn I (ed) Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2014. Royal Brompton & Harefield. NHS Foundation Trust. 2014.
26. Calvo Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Walet S,. Martins T, Boon M, Ruperto M, Speziali C, Woodcock S, Witters P, Masip E, Barreto C, de Boeck C, Ribes-Koninckx C. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview. J Cyst Fibros. 2016; 15 (1): 3.
27. Gooding, D.Westaby. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis. In Cystic fibrosis. Third ed. Hodson M, Duncan G, Bush A (eds.). London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2007.
28. Van der Doef HPG, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome and constipation. Curr Gastroenterol Rep. 2011; 13: 265-70.
29. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Adv Ther. 2010; 27 (12): 895-916.
30. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new for-mulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. Clin Drug Investig. 2010; 30 (6): 351-64.
31. Wier HA, Kuhn RJ. Pancreatic enzyme supplementation. Curr Opin Pediatr. 2011; 23 (5): 541-4.
32. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. Ann Pharmacother. 2011; 45 (5): 658-66.
33. Kashirskaja N, Hill CM, Illangovan P. The relative contribution of optimal nutritional support in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine. 1996; 89 (27): 48-50.
34. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1 (5): 74-8.
35. Littlewood JM, Connett GJ, Sander-Struckmeier S, Henniges F. Creon 40,000 Study Group. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. Expert Opin Drug Saf. 2011 10 (2): 197-203.
36. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2015; 14 (2): 275-81.
37. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в России. Русский медицинский журнал. 2014; 19 (12): 737-42.
38. Орлов А.В., Никитина М.И., Пашкевич А.А., Ковалев В.Н. Эффективность и безопасность мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000 Ед и 25 000 Ед у больных с муковисцидозом. Педиатр. 2016; VII (1): 22–6.
39. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, Jain R, Witte S, Forssmann K. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. J Pediatr. 2016; 176: 156-61.

5.4. Противовоспалительная терапия

Введение

Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных муковисцидозом оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при муковисцидозе (МВ) является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией. В связи с этим противовоспалительная терапия приобретает при МВ все более широкое распространение, хотя применение противовоспалительных препаратов при хронической синегнойной инфекции до сих пор дискутируется и анализируется в Кохрановских обзорах [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Чаще всего в качестве противовоспалительных препаратов применяются:

- макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин),
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен) и
- системные и ингаляционные кортикостероиды.

При этом активно анализируются противовоспалительные эффекты различных препаратов, применяемых для терапии данной категории больных, и ведутся поиски новых альтернативных лекарственных средств [4].

Макролидные антибиотики

Макролидные антибиотики в настоящее время широко используются с противовоспалительной целью при МВ в сочетании с хронической синегнойной инфекцией [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Накоплено достаточно доказательств того, что макролиды снижают образование провоспалительных цитокинов *in vitro* и в естественных условиях [10, 11]. Российскими авторами был показан эффект кларитромицина в течение 12 месяцев. В ходе многочисленных исследований установлено, что современные макролиды при длительном применении в малых дозах (субтерапевтических) обладают иммунотропным действием, прямым противовоспалительным эффектом, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-8; подавляют внутрилегочный выброс нейтрофилов и нейтрофильную хемотаксическую активность, уменьшают образование иммунокомплексов антиген-антитело на поверхности эпителиальных клеток в дыхательных путях, где в качестве антигена выступает биопленка, образующая защиту микроколоний синегнойной палочки. Макролиды снижают в эксперименте обмен между фенотипами мукоидных и немукоидных штаммов *P. aeruginosa*, затрудняют ее адгезию к слизистой бронхов, ингибируют синтез альгината, улучшают реологию мокроты, стимулируют мукоцилиарный клиренс, в комбинации с фторхинолонами (ципрофлоксацин) усиливают действие последних в результате увеличения проникновения внутрь микробной клетки; оказывают прямое воздействие на *P. aeruginosa* в виде уменьшения ее жизнеспособности, ингибирования синтеза белка и факторов вирулентности. В результате лечения макролидными антибиотиками наблюдается улучшение показателей функции внешнего дыхания, включая ФЖЕЛ и ОФВ1. Благодаря системному противовоспалительному эффекту длительный прием макролидов существенно снижает частоту гепатобилиарных осложнений.

В качестве системных противовоспалительных препаратов при муковисцидозе применяют азитромицин (15-членный макролид) и кларитромицин (14-членный макролид). Основным показанием к применению макролидных антибиотиков является наличие хронической синегнойной инфекции.

Методика назначения: 15-членный макролидный антибиотик азитромицин назначается в дозе 250 мг (больным с весом менее 40 кг) и 500 мг (больным с весом 40 кг и более) через два дня на третий между приемами пищи. Длительность терапии индивидуальна у каждого больного.

- 14-членный макролидный антибиотик кларитромицин назначается в дозе 125 мг (больным с весом менее 40 кг) или 250 мг (больным с весом 40 кг и более) через день независимо от приема пищи [1, 12].
- Прием макролидных антибиотиков может сочетаться с КС. Следует избегать сочетанного назначения азитромицина и кларитромицина с блокаторами дофаминовых рецепторов II поколения и антацидами.

По данным Российского центра МВ (Радионович А.М., 2005), длительное применение макролидов в субингибирующих дозах можно считать безопасным по общему числу (7,2%) и характеру побочных

эффектов: 3,6% – желудочно-кишечные расстройства, не потребовавшие отмены препарата, и 3,6% – аллергические проявления [11].

Рекомендации терапии для поддержания функции легких с учетом уровня доказательности установили ранг рекомендаций В [12, 13].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива КС. Однако это касается только ибупрофена. Высокие дозы ибупрофена (при концентрации в плазме от 50 до 100 г/мл) были изучены у детей с МВ в течение 4 лет в рандомизированном двойном слепом исследовании [14]. В дальнейшем десятилетнее наблюдение зарегистрировало сохранение повышения функции легких [15].

При легкой форме заболевания у детей, получавших ибупрофен, отмечено меньшее снижение ОФВ1 (на 33%) по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Благотворное влияние ибупрофена на прогрессирование болезни легких было подтверждено и в многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 142 пациентов с МВ [16].

Все исследования показали, что риск побочных эффектов связан в основном с желудочно-кишечными расстройствами и кровотечением, при этом польза может превалировать над рисками.

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. Таблетки следует запивать водой.

В Кохрановском систематическом обзоре проведена оценка эффективности применения нестероидных противовоспалительных лекарств у пациентов с муковисцидозом. Анализ 6 исследований, из которых 4 включали 287 больных в возрасте от 5 до 39 лет с максимальным периодом наблюдения 4 года, показал, что высокие дозы ибупрофена могут замедлить прогрессирование поражения легких у пациентов с муковисцидозом, особенно у детей. Уровень доказательности – В [14, 15, 16, 17].

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) не рекомендовано из-за их побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [18]. В отечественных исследованиях эффективности и безопасности нимесулида при МВ было показано, что в течение 6 месяцев не удалось выявить положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [19].

Показание – хроническая синегнойная инфекция.

Использование глюкокортикостероидов в терапии легочной патологии у больных муковисцидозом

Кортикостероиды (КС) как системные противовоспалительные средства применяются давно, и их противовоспалительная эффективность в настоящее время очевидна. Использование КС в ряде случаев является необходимым и зачастую единственным решением при лечении больных МВ. В отношении глюкокортикоидов, применяемых через рот, известно, что они могут улучшить функцию легких (данные получены для дозы преднизолона 1 и 2 мг/кг при исследовании длительностью до 4-5 лет), однако их использование при МВ ограничивается серьезными побочными эффектами [20, 21]. Нежелательные явления при глюкокортикоидной терапии можно разделить на две группы:

I группа – частые, но неопасные для здоровья и жизни ребенка, зависящие в первую очередь от дозы препарата. Это проявления экзогенного гиперкортицизма – увеличение аппетита, прибавка веса, кожно-трофические изменения: истончение, сухость кожи, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка. При больших дозах КС и их длительном применении эти явления возникают практически у всех детей. Частой реакцией является лейкоцитоз. Могут наблюдаться гипокалиемия, увеличение печени, в которой происходит метаболизм КС.

II группа нежелательных проявлений может рассматриваться как осложнения гормональной терапии, которые встречаются нечасто и зависят не столько от дозы, сколько от индивидуальных особенностей больного, его генетической и конституциональной предрасположенности. В данную

группу входят такие осложнения, как подавление функции коры надпочечников и продукции АКТГ, инфекционные осложнения, повышение АД, остеопороз, язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте, гипергликемия и гликозурия, психические расстройства, миопатия, катаракта, задержка роста.

Чтобы свести к минимуму данные эффекты, были использованы ингаляционные кортикостероиды [12, 13, 20, 21, 22].

Показанием к применению ингаляционных кортикостероидов является сочетание муковисцидоза с бронхиальной астмой, гиперреактивностью бронхов, а также наличие таких аллергических состояний, как поллинозы, или сезонные аллергические риниты. Обычно применяют беклометазона дипропионат, будесонид или флутиказона пропионат. Препараты применяют в форме монотерапии, а также в сочетании с β_2-агонистами различной длительности действия (формотерол, салметерол – препараты длительного действия; сальбутамол, фенотерол – препараты короткого действия). Все препараты применяются в дозах, рекомендуемых в педиатрической практике, с различными вариантами использования (дозированный ингалятор плюс спейсер, небулайзер, турбухалер, мультидиск и др.).

Рекомендации по терапии для поддержания функции легких с учетом уровня доказательности показали нецелесообразность применения ингаляционных кортикостероидов при МВ, исключая вышеобозначенные заболевания, сочетающиеся с МВ. Ранг рекомендаций – D [4, 29].

Тем не менее необходимы дальнейшие углубленные исследования данной проблемы и клинические наблюдения, чтобы окончательно решить вопрос о целесообразности их назначения с противовоспалительной целью.

Пероральное применение глюкокортикоидов. Согласно сложившемуся мнению, пероральное применение кортикостероидов при легочной и смешанной формах МВ эффективно, но длительное их применение сопряжено с выраженным побочным эффектом. В то же время частота осложнений при лечении глюкокортикоидами прямо зависит от применяемой дозы и продолжительности лечения.

КС часто назначают при обострении заболевания, так как они оказывают выраженный эффект на воспалительный процесс в дыхательных путях, уменьшают продукцию бронхиального секрета и потенцируют действие β_2-агонистов. Системные КС назначаются также при наличии бронхиальной гиперреактивности, АБЛА. При быстро прогрессирующем течении МВ, в случаях тяжелого инфекционно-воспалительного процесса показано длительное системное лечение преднизолоном [27, 28].

В начале 90-х гг. XX в. в НИИ педиатрии АМН СССР российскими учеными С.В. Рачинским и Н.И. Капрановым впервые было предложено использовать более низкие дозы преднизолона – 0,3-0,5 мг/кг – альтернирующими курсами [10, 11, 12, 29]. Европейские исследователи предлагали более высокие дозы – 1-2 мг/кг – альтернирующими курсами. В последнем Кохрановском обзоре 2013 г. проведен анализ различных доз оральных глюкокортикоидов [29]. Обзор показал большое количество нежелательных реакций на все дозы, но особенно при использовании дозы от 1 до 2 мг/кг длительными курсами (от 12 недель до 4 лет). Побочные эффекты наиболее значимы в детском возрасте, так как замедляют линейный рост, особенно у мальчиков, даже после их отмены, в течение шести-семи лет. Здесь же обсуждались альтернирующие курсы, предложенные исследователями Российского центра муковисцидоза. В обзоре отмечается, что в ряде исследований зарегистрировано улучшение функции легких при краткосрочном назначении до 12 недель. Вызывает разочарование тот факт, что воздействие на выживание и качество жизни не зарегистрировано и уровень доказательности остается низким.

В работах, выполненных в Российском центре муковисцидоза, было показано, что длительное применение КС в терапии МВ оказывает выраженный клинико-функциональный эффект [22, 25, 28]. При этом было показано, что только альтернирующие короткие курсы преднизолона (АКП) в дозах 0,3-0,5 мг/кг обладают антифибротическим действием, что подтверждалось снижением до нормы уровня сывороточного цитокина $TGF\beta_1$. При этом АКП не вызывали побочных эффектов и осложнений, характерных для терапии высокими дозами глюкокортикостероидов.

Показания для назначения преднизолона у больных муковисцидозом [1, 2, 21, 27, 28]

1. Тяжелое течение основного заболевания, обусловленное частыми обострениями легочной болезни с явлениями выраженной дыхательной недостаточности, вызванной обширными поражениями легких в виде пневмонических очагов, диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов и эмфиземы:
   - обструктивный синдром, рефрактерный к действию β_2-агонистов.
2. При воспалении, сопровождающем:
   - образование ателектазов в легких;
   - Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).

Методика назначения преднизолона. Преднизолон назначается из расчета 1 (1-2) мг/кг фактического веса. Препарат применяется внутрь с учетом суточного ритма (6-8 часов утра) в течение 15-20 дней, до получения признаков стабилизации клинического состояния. Принимать таблетки необходимо во время приема пищи или сразу после него. Запивать лекарство небольшим количеством жидкости.

Далее доза преднизолона постепенно снижается. Скорость снижения дозы препарата определяется исходной суточной дозой. Так, при исходной дозе 15 мг/сут и более снижение должно составлять 1,25 мг 1 раз в 3-4 дня. При снижении исходной дозы с 15-10 мг/сут снижение должно составлять по 1,25 мг 1 раз в 5-7 дней и т.д. – до 0,3-0,5 мг/кг/сут, которые пациент принимает через день длительное время – альтернирующий курс приема преднизолона.

Таким образом, длительное использование преднизолона в дозе 1-2 мг/кг сопровождается побочными эффектами и осложнениями. Альтернирующие курсы преднизолона в дозах 0,3-0,5 мг/кг могут применяться в тяжелых случаях МВ.

Таблица. Противовоспалительная терапия при муковисцидозе*

Название	**Форма**	**Эффекты**	**Уровень доказательности** [4]
Глюкокортикоиды	Перорально	Улучшение функции легких. Серьезные побочные эффекты при длительном лечении	D
	Ингаляции	Недостаточные доказательства выгоды или риска. Исследованы небольшие популяции	D
	В эритроцитарной массе	Некоторое улучшение ОФВ1. Результаты предварительные	Нет
Нестероидные противовоспалительные препараты. Ибупрофен	Перорально	Медленное прогрессирование заболевания легких Существует риск желудочно-кишечных кровотечений	B
Антибиотики Азитромицин	Перорально	Значительное улучшение ОФВ1. Уменьшение числа обострений. Снижение уровня провоспалительных цитокинов	B
Кларитромицин	Перорально	Снижение уровней TNF-α и IL-8 в плазме крови и мокроты. Значительное улучшение функций легких	
Пульмозим (Pulmozyme) – дорназа альфа	Ингаляции	Снижение воспалительных маркеров мокроте. Уменьшение скорости снижения функции легких и риска обострений Хорошо переносится Высокий уровень доказательности**: • среднетяжелое и тяжелое течение заболевания • легкое течение или асимптоматическое	A B

Антагонисты лейкориеновых рецепторов Антагонисты BLT1-рецепторов (BLT1)	Перорально	Испытание прекращено во 2-й фазе из-за серьезных респираторных побочных эффектов	Испытания прекращены
Антагонисты цистеинил-рецепторов лейкотриена (1CysLT1): Монтелукаст Зафирлукаст	Перорально	Улучшение толерантности к физической нагрузке, снижает респираторные симптомы и воспалительные параметры Нет многоцентровых пролонгированных испытаний с большим количеством пациентов	Нет убедительных доказательств пользы

* Massimo Conese, Mario Romano, Maria Lucia Furnari, Elena Copreni, Ida De Fino, Francesca Pardo and Luis V. J. Galietta. New Genetic andPharmacological Treatments for Cystic Fibrosis. Current Pediatric Reviews, 2009; 5: 8-27 [4]
** Дополнения авторов Консенсуса

Литература

1. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 3-е изд. (1-е в 2001), переработанное и дополненное. Под редакцией Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: ООО «4 ТЕ Арт», 2008. – С. 124.
2. Капранов Н.И., Передерко Л.В., Каширская Н.Ю., Пухальский А.Л., Толстова В.Д., Шмарина Г.В. Системные и ингаляционные кортикостероиды в комплексном лечении бронхолегочных поражений у детей с муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2009; 1: 60-8.
3. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Кокаровцева С.Н. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пульмонология. 2001; 3: 41-45.
4. Massimo Conese, Mario Romano, Maria Lucia Furnari, Elena Copreni, Ida De Fino, Francesca Pardo, Luis V. J. Galietta. New Genetic and Pharmacological Treatments for Cystic Fibrosis. Current Pediatric Reviews, 2009, 5: 8-27.
5. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000407.
6. Balfour-Lynn I, Walters S, Dezateux C. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001915.
7. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1356-62.
8. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 156-63.
9. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with seudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290: 1749-56.
10. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D, Kashirskaja NJ. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. Mediators Inflamm 2004; 13: 111-7.
11. Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Клиническое значение длительного применения субтерапевтических доз макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. Пульмонология. 2006. Приложение по муковисцидозу. С. 40-6.
12. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Guideline Summary/ NGC:009821, 2013 Apr 1 https://www.guideline.gov/summaries/summary/45307.
13. Cystic brosis pulmonary guidelines: chronic medications for main-tenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957–69.
14. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995; 332: 848-54.
15. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway in flammation in CF: an update. Ped Pulmunol. 2002; Suppl 24: 164.

16. 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.
17. 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.
18. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. Lancet. 2006; 368: 1745-7.
19. 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.
20. Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW. Paediatr Drugs. The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. 2009; 11 (2): 101-13.
21. Flume P.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Heath. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957-69.
22. Передерко Л. В. Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства в длительной терапии муковисцидоза у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; 143: 8-10.
23. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, 2007; Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis (Cochrane review), 2013: http://www.cochrane.org/CD000407/CF_use-oral-steroids-cystic-fibrosis)
24. Flume PA. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Heath. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957-969.
25. Pukhalsky A, Petrova N, Zakharova E, Avakian L, Kapranov N, Alioshkin V. TNF gene polymorphisms in cystic fibrosis patients: contribution to the disease progression. Journal of Translational Medicine 2013, 11:9.
26. Moin D.M., Kapranov NI, Kashirskaja NJ et al. Glucocorticoid hormones in complex treatment of CF children. XI International Cystic Fibrosis Congress. Dublin, Ireland. August, 1992. – WP40.
27. Kapranov N, Kashirskaja N, Moin D. Hormones in complex therapy of CF children. Sixth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Washington, D.C., October 15-18, 1992; 356: 331.
28. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Моин Д.М., Петрова Н.В., Симонова О.И., Хафизова З.А., Шабалова Л.А. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза. Вестник Российской академии медицинских наук. 1992; 4: 4-9.
29. Cheng K, Ashby D, Smyth RL Use of oral steroids for cystic fibrosis Published Online: June 24, 2013, http://summaries.cochrane.org/CD000407/use-of-oral-steroids-for-cystic-fibrosis

5.5. Таргетная терапия

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами [1]. В связи с многообразием генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* и различными их последствиями, разработка этиотропной и патогенетической терапии, направленной на восстановление функции гена, изначально была сложной задачей и шла по нескольким направлениям:

1. Препараты для носителей генетического варианта I класса, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации
2. Препараты для носителей генетического варианта II класса и наиболее часто встречающейся мутации F508del.
3. Препараты для носителей «мягких» генетических вариантов.
4. Препараты, работающие при всех классах генетических вариантов (усилители).

Различают также препараты в зависимости от точки их приложения:потенциаторы CFTR (восстанавливают функцию ионного канала), корректоры CFTR (улучшают фолдинг), препараты со свойствами модуляторов и потенциаторов, усилители (увеличивают количества белка CFTR), стабилизаторы (улучшают стабильность CFTR и снижают деградацию).

Что касается генетических вариантов I класса, то по состоянию на сегодняшний день терапия не разработана [2], но исследования продолжаются.

В настоящее время удалось добиться успеха при разработке препаратов, направленных на коррекцию последствий определенного вида генетических вариантов II-V классов – потенциаторов и корректоров.

Мишенью потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (генетические варианты III-IV классов). Первым препаратом стал Ивакафтор (Калидеко, VX-770) компании Vertex Pharmaceuticals Incorporated, одобренный FDA в 2012 году. В настоящее время список генетических вариантов нуклеотидной последовательности в гене CFTR, которые отвечают на введение препарата Калидеко (Kalydeco, ивакафтор), расширен до 38 и включает: E56K, G178R, S549R, S977F, F1074L, 2789+5G→A, P67L, E193K, G551D, F1052V, D1152H, 3272-26A→G, R74W, L206W, G551S, K1060T, G1244E, 3849+10kbC→T, D110E, R347H, D579G, A1067T, S1251N, D110H, R352Q, 711+3A→G, G1069R, S1255P, R117C, A455E, E831X, R1070Q, D1270N, R117H, S549N, S945L, R1070W, G1349D, а для Канады еще и G907R. Препарат применяется с возраста 12 месяцев, разработаны детские формы [3].

Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного контроля качества и занять правильное расположение на апикальной мембране (генетические варианты II класса). Однако действия одного корректора (VX-809) при генетических вариантах II класса оказалось недостаточно

Первым модулятором для пациентов-гомозигот по F508del в гене CFTR стал препарат Оркамби (Orkambi, VX-809 и VX-770). В состав препарата (таблетки) входят: люмакафтор – 200 мг и ивакафтор – 125 мг. Препарат Оркамби был разработан американской биотехнологической компании Вертекс (Vertex Pharmaceuticals Incorporated) и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 2 лет. Препарат оказывает двойное действие: люмакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, в результате чего улучшаются процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR, который облегчает транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности [1,4].

Вторым модулятором стал препарат Симдеко (Symdeko, таблетки по 100 мг тезакафтора и 150 мг ивакафтора) в сочетании с Ивакафтором (150 мг), который показал свою эффективность у пациентов старше 12 лет со следующими вариантами: гомозиготы F508del/ F508del и гетерозиготы: F508del / другая мутация: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, and 3849+10kbC→T. В Европе препарат называется Симкеви (Symkevi).

Таргетная терапия в виде модуляторов второго поколения будет в ближайшее время разработана для этой категории больных [5-6]. Исследования в области этиопатогенетической фармакотерапии МВ продолжаются (http://investors.vrtx.com; https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker/). Перспективными будут комбинированные препараты: только потенциаторы, потенциатор + корректор, потенциатор + 2 корректора, потенциатор + корректор + усилитель, потенциатор + корректор + усилитель + стабилизатор.

Для подбора модуляторов и оценки их эффективности используют форколиновый тест на кишечных органоидах.

Метод предназначен для персонализированной оценки влияния таргетных препаратов («Калидеко», «Оркамби» и/или «Симдеко» - в настоящее время) на работу канала CFTR у больных муковисцидозом [7,8]. Метод позволяет оценить возможность применения таргетной терапии при редких вариантах.

Методика определения разницы кишечных потенциалов предназначена для оценки эффективности таргетной терапии [9].

Оба теста используются в ФГБНУ «МГНЦ»

Ввоз препаратов ,не зарегистрированных в РФ для конкретного больного по жизненым показаниям осуществляется согласно Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств.

Согласно существующему законодательству, финансирование незарегистрированных в РФ лекарственных препаратов может осуществляться за счет средств регионального бюджета, благотворительных фондов и личных средств граждан. Вопросы финансирования решаются индивидуально в каждом конкретном случае.

Терапия ивакофтором (Ivacaftor) для пациентов по крайней мере одной копией генетического варианта G551 CFTR . Настоятельно рекомендуется использовать. Достоверность существенной выгоды высока. Рекомендация: А [10].

Литература

1. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. P T. 2014 Jul; 39 (7): 500-511.
2. Munck A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015 Nov; 14 (6): 706-713.
3. Sheridan MB, Fong P, Groman JD, et al. Mutations in the beta subunitof the epithelial Na+ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. Hum Mol Genet. 2005 Nov 15; 14 (22): 3493-3498.
4. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003 May; 52 Suppl 2: ii31-41.
5. Кондратьева ЕИ. Инновационные методы терапии муковисцидоза. Врач. 2016, №2: 77-81.
6. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na+ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. Nat Med. 2004 May; 10 (5): 487-493.
7. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Sci Transl Med. 2016;8(344):344ra384;
8. Boj SF, Vonk AM, Statia M, et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. J Vis Exp. 2017;120
9. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. Thorax 65: 594-599. doi:10.1136/thx.2009.125088
10. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:680-689.

6. Осложнения муковисцидоза

6.1. Остеопороз

6.1.1. Определение и причины развития

Остеопороз (М80-82) при МВ носит вторичный характер. Поскольку продолжительность жизни при МВ увеличивается, у некоторых больных возможно развитие и первичного остеопороза.

В настоящее время в нашей стране используется классификация 1997 г., рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по остеопорозу [1].

Согласительная комиссия по Европейскому консенсусу решила использовать термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости и переломы) [2], а не «остеопороз», что может быть неточным с учетом современных знаний. Эксперты ведущих международных обществ (Международного общества по клинической денситометрии (ISCD), Международного Фонда остеопороза (IOF), Европейского общества кальцифицированной ткани (ECTS)) используют термин «остеопороз» у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе с муковисцидозом. Для РФ, учитывая особенности медицинского обеспечения, рекомендуется оставить диагноз «остеопороз» [3, 4].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50-75%) [2]. 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% [5, 6, 7, 8]. Во взрослой популяции больных муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза - 8,4% [3].

Этиология и патогенез остеопороза при МВ. Остеопороз при МВ является классическим примером мультифакториального заболевания. К основным причинам его развития относят [2, 9, 10, 11, 12]:

- Хронический микробно-воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α и пр.), приводит к повышению костной резорбции через экспрессию остеобластами лиганда рецептора ядерного фактора капа-бета (RANKL) и нарушению соотношения RANKL/остеопротегерин. Имеются данные о нарушениях канонического Wnt-сигнального пути
- Дефицит витамина D
- Дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых
- Низкий индекс массы тела и/или низкий вес
- Задержку полового созревания, гипогонадизм
- Длительную (≥ 3 мес) терапию пероральными глюкокортикоидами
- Сахарный диабет на фоне МВ
- Низкую физическую активность
- Трансплантацию органов и иммуносупрессивную терапию
- Дефицит витамина K
- Низкое потребление кальция
- Гипоксию и гиперкапнию
- Влияние генетического статуса. В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с развитием низкой костной массы [7, 13], большинство других авторов не отмечают данной связи.

6.1.2. Клинические проявления

Основным клиническим проявлением остеопороза, в том числе при МВ, являются остеопоротические переломы костей скелета, развивающиеся при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста, при кашле) или спонтанно. Остеопоротические переломы могут иметь любую локализацию, но наиболее часты переломы тел позвонков, проксимальных отделов

бедренной и плечевой костей, дистального отдела предплечья. В детском возрасте переломы проксимального отдела бедренной кости наблюдаются редко. К остеопоротическим переломам не относят переломы костей лицевого скелета, пальцев рук и ног.

Переломы тел позвонков обычно происходят бессимптомно и могут быть выявлены случайно при рентгенологическом исследовании. Деформации позвонков приводят к развитию патологического кифоза, снижению роста.

Боли в костях неспецифичны, в большинстве случаев характеризуются как ноющие, локализуются в нижней части спины, постепенно усиливаются в течение дня и ослабевают в горизонтальном положении. Их причина – распространенные деформации тел позвонков и деформация позвоночника в целом с формированием грудного кифоза и компенсаторного лордоза поясничного отдела. Появление острой боли или усиление хронической боли в спине может свидетельствовать о переломе позвонка.

Скелет ребенка является динамичной структурой, поэтому возможно не только восстановление МПК. Описаны случаи восстановления формы ранее деформированных позвонков при прекращении воздействия факторов риска или под влиянием терапии бисфосфонатами [14]. Менее подвержены восстановлению среднетяжелые и тяжелые деформации позвонков, этот процесс реже происходит у подростков и не описан у взрослых [14].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику остеопороза с рахитом у детей и остеомаляцией у взрослых – заболеваниями, связанными с тяжелым дефицитом витамина D. Они редко описываются у пациентов с МВ. Кальципеническая остеомаляция (у детей – рахит) – торможение обызвествления костной ткани при сохраняющейся скелетной массе (уменьшение количества кальция на единицу массы кости). У взрослых пациентов наблюдаются деминерализация скелета (чаще страдают позвонки, кости таза и нижних конечностей), мышечные симптомы (боль и слабость) и сенсорная нейропатия. Лоозеровские зоны при остеомаляции, также известные как «недостаточные переломы» (дефекты кортикального слоя ребер, лопатки, лобковых костей, длинных трубчатых костей), ошибочно принимают за остеопоротические переломы. Для остеомаляции характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(OH)D в сыворотке крови (см. Раздел «Лабораторная диагностика»).

6.1.3. Диагностика остеопороза

Помимо оценки клинической картины в диагностике остеопороза используются остеоденситометрия, рентгенография, лабораторные методы исследования.

Остеоденситометрия

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) является «золотым стандартом» количественного определения содержания костных минералов (СКМ, г/см) и МПК (г/см^2).

В возрастной группе до 20 лет предпочтительными зонами измерения СКМ и МПК являются поясничный отдел позвоночника в переднезадней проекции и все тело, исключая голову [15, 16, 17]. Рекомендация по исключению костной минеральной плотности головы из данных исследования по программе «все тело» имеет наибольшее значение у детей раннего возраста, поскольку в этом возрасте в костях головы содержится значимая доля содержания минерала. Исследование МПК проксимального отдела бедра не проводится у детей и подростков в связи с вариабельностью развития скелета.

Для оценки МПК у детей и подростков используют педиатрические программы, которые входят в базовое обеспечение современных денситометров. У пациентов с низким ростом возможна гипердиагностика дефицита костной массы в результате более выраженного уменьшения площади кости по сравнению с содержанием костных минералов. Чем ниже рост, тем ниже костная плотность. Чтобы избежать такой гипердиагностики у больных моложе 20 лет с ростом ниже среднего показателя здорового контроля того же возраста и пола на 1 и более стандартных отклонений, минеральная плотность кости по Z-критерию должна анализироваться с учетом роста или костного возраста [15, 16, 17].

У взрослых больных МВ обычно проводится исследование поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции и с 20 лет – проксимального отдела бедренной кости (анализируется об-

ласть шейки бедра (Neck) и общий показатель бедра (Total Hip), для заключения выбирается область с наименьшим значением Z- или Т-критерия). При невозможности оценки поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, а также при гиперпаратиреозе может исследоваться дистальный отдел предплечья [16, 18].

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью Т- и Z-критериев.

Т-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 [16, 19].

У детей, подростков, мужчин младше 50 лет и женщин детородного возраста для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста). Т-критерий не используется. Для этих возрастных групп термины «остеопения» и «остеопороз» не могут отражаться в DXA-протоколе. В случае когда МПК по Z-критерию ≤ -2 SD, следует применять термин «низкая минеральная плотность кости» или «низкая костная масса» [15, 16, 19].

В протоколе исследования DXA указывается на наличие переломов.

Особенности остеоденситометрии при муковисцидозе: Согласно Европейским рекомендациям (European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines (2011)), первое рутинное исследование костной плотности у детей рекомендовано в возрасте 8-10 лет, но может быть проведено и раньше при наличии значимых факторов риска остеопороза [17].

Повторные измерения МПК у детей, подростков и взрослых до 50 лет проводят приблизительно:

- каждые 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD,
- каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD,
- ежегодно, если Z-критерий < -2 SD 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 [17]:

- каждые 5 лет, если Т-критерий выше -1 SD,
- каждые 2 года, если Т-критерий между -1 и -2,5 SD,
- ежегодно, если Т-критерий ≤ -2,5 SD или имеются значимые факторы риска остеопороза.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиостеопоротической терапии. Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза DXA проводят 1 раз в 6-12 мес. у детей и 1 раз в 12 мес. у взрослых на одном и том же аппарате (желательно одним и тем же специалистом).

Рентгенография

Рентгенография костей скелета проводится для диагностики переломов. Большинство переломов тел позвонков происходит бессимптомно и выявляется случайно при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. Поэтому приняты определенные показания к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для диагностики деформаций тел позвонков.

У взрослых больных показаниями являются:

- появление боли в спине:
  - с низкой МПК,
  - длительно принимающих системные глюкокортикостероиды (ГКС),
  - с травмой, в том числе при падении с высоты собственного роста или при подъеме тяжести;
- выраженный грудной кифоз;
- снижение роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет.

У детей и подростков основным показанием для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника считается длительная терапия пероральными глюкокортикоидами. Исследование проводят до начала лечения глюкокортикоидами, а далее повторяют 1-2 раза в год.

Возможно проведение рентгенографии при наличии других существенных факторов риска переломов [14].

Для оценки деформаций (переломов) позвонков на рентгенограмме у детей и взрослых применяются различные методы рентгеноморфометрии, но чаще всего – полуколичественный метод Дженанта [1]. Он предусматривает измерение трех высот позвонков (передней, средней и задней) – с Т4 до L4. Переломом позвонка считается снижение его высоты на ≥ 20%. При передней клиновидной деформации в большей степени снижена передняя высота позвонка, в меньшей степени, но обязательно, снижена средняя высота и остается неизмененной задняя высота тела позвонка. При задней клиновидной деформации в наибольшей степени снижена задняя высота, в меньшей степени – средняя высота, не изменяется передняя высота тела позвонка. Двояковогнутая деформация тела позвонка (по типу «рыбьего») характеризуется значительным уменьшением средней высоты, небольшим снижением или отсутствием снижения передней и задней высот исследуемого тела позвонка. Компрессионная деформация – это равномерное или неравномерное снижение всех высот позвонка. Выделяют три степени деформации (перелома) позвонка: при легкой степени высота позвонка снижается на 20-25%; при умеренной – более чем на 25%, но ≤ 40%, при тяжелой – > 40% [1].

Деформации тел позвонков могут быть выявлены при проведении DXA позвоночника в боковой проекции. Рентгеноморфометрический анализ проводится так же, как и при обычной рентгенографии, однако лучевая нагрузка при DXA значительно ниже.

Методы лабораторной диагностики остеопороза

Изменения лабораторных показателей, в том числе маркеров костного обмена, не являются критериями постановки диагноза остеопороза. Лабораторные методы используются для проведения дифференциальной диагностики остеопороза с другими заболеваниями скелета (Табл. 1), оценки безопасности назначения антиостеопоротических препаратов, анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

К основным лабораторным показателям относят определение [20, 21, 22]:

- общего и ионизированного кальция, фосфора крови;
- креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта;
- щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови – более 30 нг/мл (75 нмоль/л) и менее 100 нг/мл (250 нмоль/л) [21, 22]. У всех больных МВ рекомендовано ежегодное измерение 25(OH)D, предпочтительнее в конце зимы. Исследование 1,25(OH)D проводить не надо [22].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика остеопороза с другими заболеваниями скелета по лабораторным показателям крови (адаптировано из [21])

Заболевания	**Кальций**	**Фосфор**	**ПТГ**	**ЩФ**
Остеопороз	N	N	N	N
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	↑
Гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях	↑	N	↓	↑
Недостаточность витамина D	↓ или N	↓ или N	↑ или N	↑ или N
Остеомаляция	↓	↓	↑	↑

Исследование костных биомаркеров у взрослых проводится для изучения обмена кости.

К маркерам резорбции относят: оксипиридинолин и дезоксипиридинолин мочи, оксипролин и кальций мочи, N- и C-концевые телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, тартратрезистентную кислую фосфатазу в плазме крови. Маркерами костеобразования являются: остеокальцин сыворотки крови, костная щелочная фосфотаза сыворотки крови, C- и N-концевые пропептиды проколлагена I типа (P1CP; P1NP) сыворотки крови.

Рабочая группа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендуют для исследования костного обмена ограничиться двумя маркерами сыворотки крови: P1NP (маркер костеообразования) и CTX (маркер резорбции кости) [21]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней оценки (через 3 мес) эффективности антирезорбтивной (CTX сыворотки) или костно-анаболической (P1NP сыворотки) терапии.

Исследование костных биомаркеров у детей не рекомендуется, поскольку они в основном отражают линейный рост, а не сам костный обмен [14]. Для оценки костного обмена у детей может быть использована только биопсия подвздошной кости, что редко применяется в клинической практике [14].

Алгоритм FRAX®

Алгоритм FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) – метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов. Применяется у женщин после наступления менопаузы и у мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу остеопороза. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе). Алгоритм сконструирован так, чтобы его можно было легко использовать врачу, не имеющему специальных знаний в области остеопороза, в частности врачу первичного звена [18]. FRAX® определяет у конкретного человека абсолютный риск как основных для остеопороза переломов (позвонков, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра в течение ближайших 10 лет жизни.

6.1.4. Установление диагноза «остеопороз»

Дети и подростки По мнению экспертов ISCD (Международного общества по клинической денситометрии, пересмотр официальной позиции в педиатрии от 2013), диагноз «остеопороз» у детей и подростков не может быть поставлен только на основании данных остеоденситометрии [15]. Он ставится при наличии [15]:

- одного и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению МПК. При наличии компрессионных переломов позвонков не требуется, чтобы Z-критерий был ≤ -2 SD;

или

- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию ≤ -2 SD.

Клинически значимый анамнез переломов – это:

- два и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;
- три и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В то же время эксперты ISCD допускают, что МПК (или содержание костного минерала) по Z-критерию > -2 SD не исключает хрупкости кости и высокий риск переломов [15].

Взрослые:

Женщины до менопаузы и мужчины младше 50 лет. Диагноз «остеопороз» не должен основываться только на данных остеоденситометрии [19], необходимо принимать во внимание наличие других факторов риска, анамнез низкоэнергетических переломов, прием лекарственных средств, приводящих к развитию остеопороза (например, длительный прием пероральных глюкокортикоидов).

Женщины в постменопаузе и мужчины 50 лет и старше. Диагноз устанавливается на основании данных остеоденситометрии (Т-критерий ≤ -2,5 SD) или при наличии низкоэнергетического (остеопоротического) перелома [1, 18]. У пациентов, длительно (3 мес. и более) принимающих пероральные ГКС, диагноз «глюкокортикоидный остеопороз» ставится при более высоких значениях Т-критерия (≤ -1,5 SD). При высоком абсолютном риске переломов в ближайшие 10 лет по данным алгоритма FRAX® может быть поставлен диагноз «вероятный остеопороз» и назначено лечение.

Формулировка диагноза и интерпретация заключения DXA:

Пример 1. Остеопороз вторичный на фоне муковисцидоза, перелом тела L3 позвонка.

Пример 2. Остеопороз вторичный (на фоне муковисцидоза, приема пероральных глюкокортикоидов), переломы тел L3 и L4 позвонков.

- *Пример 3.* Низкая МПК на фоне муковисцидоза (Z-критерий ≤ -2 SD). Группа риска по развитию переломов.

6.1.5. Профилактика развития остеопороза

К основным мерам профилактики относятся сбалансированное питание, физическая активность, лечение основного (в т.ч. предупреждение обострений воспалительного процесса, коррекция мальабсорбции) и сопутствующих (например, сахарный диабет) заболеваний, по возможности минимальное использование системных ГКС. Важным условием здоровья кости является нормализация ИМТ и индекса тощей массы. Наиболее хорошо описанными факторами питания для здоровья костей являются витамин D и кальций. Тем не менее целый ряд других питательных веществ также играет определенную роль в метаболизме костной ткани, в том числе белки, калий, магний, медь, железо, фтор, цинк и витамины A, C и K. Всасывание необходимых питательных элементов в кишечнике у больных МВ может быть сильно нарушено. Пациенты особенно подвержены риску дефицита витамина D из-за ограниченного пребывания на солнце и мальабсорбции.

Адекватный прием кальция с пищей необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы, поддержания достаточной плотности костной ткани, а также является неотъемлемой частью лечения и профилактики остеопороза. Однако прием кальция не снижает риск развития переломов [20]. Наиболее приемлемым источником кальция являются пищевые продукты. К ним относят молоко, молочные и молочно-кислые продукты. Оценка потребления кальция с продуктами питания может быть проведена с помощью диетических таблиц и калькуляторов (например, на сайте www.osteoporoz.ru). При недостаточном потреблении кальция с пищей и/или нарушении всасывания следует принимать фармакологические добавки, содержащие соли кальция. Они имеют те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция. Рекомендуемые суточные дозы кальция (из продуктов питания и синтетических добавок) для лиц различного возраста и пола представлены в Таблице 2. Европейские рекомендации при МВ сводятся к ежедневному потреблению кальция согласно рекомендациям EFSA (Европейского органа по безопасности пищевых продуктов) (Табл. 3) [25]. Однако дозы кальция в раннем возрасте отличаются от таковых в российских рекомендациях.

Таблица 2. Суточные нормы потребления кальция [23, 24]

Дети	0-6 мес	400-500 мг
	С 7 мес. до 1 года 1-3 года	600 мг 800 мг
	4-7 лет	900 мг
	8-11 лет 11-18 лет	1100 мг 1200 мг
Взрослые	19-50 лет	1000 мг
	51-60 лет	М – 1000 мг Ж –1200 мг
	61 год и старше	М – 1200 мг Ж – 1200 мг
Беременные Кормящие		1300 мг 1400 мг

Таблица 3. Рекомендации EFSA (Европейского органа по безопасности пищевых продуктов) по потреблению кальция [25]

Возраст	Потребление кальция в сутки (мг)
0-6 месяцев	200
7-11 месяцев	280
1-3 года	450

4-10 лет	800
11-17 лет	1150
18-25 лет	1000
> 25 лет	950

Количество элементарного кальция в его солях указано в Таблице 4. Эффективность всех солей кальция одинакова. Карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наиболее высоким процентным содержанием элементарного кальция, поэтому их прием более предпочтителен. Соли кальция имеют хороший профиль безопасности. Самые распространенные нежелательные эффекты – метеоризм и запор – чаще встречаются при приеме карбоната, реже – цитрата. Соли кальция рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Монотерапия кальцием менее эффективна, чем комбинация кальция с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция следует сочетать с витамином D [23]. Необходимо учесть, что в большинстве комбинированных фармакологических добавок, содержащих кальций и витамин D, доза витамина D недостаточна.

Таблица 4. Количество элементарного кальция в его солях [23]

Соль кальция (1 г)	**Элементарный кальций (мг)**
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, выполненных в разных странах мира, находящихся на разных географических широтах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D свидетельствует уровень 25(OH)D сыворотки крови < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) [22, 23]. Причинами низкого содержания витамина D в организме считают: уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксилирования витамина D в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, избегание пребывания на солнечном свету из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D.

Для профилактики дефицита и недостаточности витамина D рекомендуются добавки нативного витамина D: D2 (эргокальциферол) или D3 (колекальциферол или холекальциферол) [22, 23]. Назначение витамина D3, возможно, более предпочтительно, чем витамина D2, поскольку витамин D3 имеет биохимические преимущества – он лучше связывается с D-связывающим белком в сыворотке крови, вследствие чего выведение D3 из организма происходит медленнее. При сравнительном назначении эквивалентных доз витаминов D3 и D2 у больных МВ 25(OH)D повышался в сыворотке крови быстрее при использовании колекальциферола [22]. Кроме того, колекальциферол использовался в большинстве исследований по лечению остеопороза, он является эндогенно синтезируемой формой витамина D, поэтому его прием предпочтительнее.

Рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D представлены Фондом муковисцидоза (The Cystic Fibrosis Foundation) в 2012 г. [22]. Всем пациентам с МВ следует провести исследование 25(OH)D сыворотки крови. Колекальциферол рекомендован всем больным МВ. Его можно принимать перорально один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах), чтобы поддерживать концентрацию 25(OH)D сыворотки не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л). Перед повышением дозы следует убедиться в приверженности пациента к терапии. Повторное исследование уровня 25(OH)D после повышения дозы витамина D3 проводят через 3 мес. При переводе дозы

витамина D из мкг в МЕ используется формула: 1/40 (1 мкг = 40 МЕ). Активные метаболиты витамина D могут быть назначены при трудностях лечения дефицита витамина D только после консультации со специалистом.

Рекомендации в различных возрастных группах (Табл. 5) [22]:

У детей до 12 мес. начальная доза витамина D3 составляет 1500 ЕД. При уровне 25(OH)D сыворотки крови:

- < 10 нг/мл (25 нмоль/л) и высоком риске развития рахита рекомендуют неотложное назначение витамина D3, консультируясь со специалистом, имеющим опыт терапии витамином D;
- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) дозу витамина D3 повышают 2000 Ед/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или постоянном уровне в пределах от ≥ 20 нг/мл (≥50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(OH) D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Необходимо добавлять только витамин D, а не увеличивать дозу мультивитаминов!

У детей в возрасте от года до 10 лет начальная доза витамина D3 составляет 1500 МЕ/сут. При уровне 25(OH)D сыворотки крови:

- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу повышают до 1600-3000 МЕ/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или при постоянном уровне в диапазоне от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной – 4000 МЕ/сут. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

У детей в возрасте от 10 лет и взрослых начальная доза витамина D3 составляет 1500-2000 МЕ/сут. При уровне 25(OH)D сыворотки крови:

- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу повышают до 1600-6000 МЕ/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или при постоянном уровне в пределах от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной – 10 000 МЕ/суд. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Таблица 5. Начальные дозы витамина D3 (МЕ/сут) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ (адаптировано из [22])

Возраст	**Начальная доза**	**Увеличенная доза**	**Максимальная доза***
С рождения до 12 месяцев	400-500	800-1000	2000
С 12 месяцев до 10 лет	800-1000	1600-3000	4000
С 10 до 18 лет	800-2000	1600-6000	10000
Более 18 лет	800-2000	1600-6000	10000

* При отсутствии эффекта необходимы консультации со специалистом с опытом работы с витамином D или эндокринологом.

Существует несколько исследований по эффективности кальция и витамина D у детей с МВ, но они кратковременны [22]. Нет доказательств как за, так и против приема витамина D. Будущие исследования должны включать изучение влияния витамина D на МПК, смертность у людей с МВ, легочные обострения и внелегочные осложнения. Ответы на эти вопросы будут даны только п0 завершении тщательно подобранных и хорошо спланированных исследований, посвященных применению витамина D при МВ.

6.1.6. Лечение остеопороза

Задачами лечения остеопороза являются: предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей – обеспечение нормального роста. Лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе, к которому относится остеопороз при МВ, является обязательным.

К немедикаментозным методам относятся общие рекомендации: образовательные программы, ходьба и выполнение физических упражнений, ношение жестких и полужестких корсетов для снижения выраженности болевого синдрома при переломах позвонков, аппаратная физиотерапия [18].

Фармакологическое лечение

На сегодняшний день исследования фармакологических вмешательств у детей, подростков и взрослых с МВ в значительной степени ограничиваются немногочисленными рандомизированными контролируемыми исследованиями с большой клинической гетерогенностью, описанием серий случаев, наблюдательными или случай-контроль исследованиями с малой выборкой [2, 17, 26, 27].

Европейские рекомендации 2011 г. [17] подробно освещают как профилактику, так и лечение больных МВ с низкой костной плотностью и остеопорозом. Однако, по справедливому замечанию авторов этого документа, доказательная база большинства рекомендаций имеет уровень доказательности D (отдельные случаи / серии случаев или мнение экспертов) в связи с низким качеством и количеством опубликованных исследований у больных МВ, а основные положения основаны на опыте лечения пациентов с первичным остеопорозом, прежде всего с постменопаузальным, и вторичным остеопорозом (включая у детей) на фоне других заболеваний.

Согласно Европейским рекомендациям [17], лечение бисфосфонатами рекомендовано взрослым больным МВ, которым проводится или планируется терапия системными пероральными ГКС в течение ≥ 3 месяцев при МПК по Z-/T-критерию ≤ -1,5 SD или менее, а также с низкоэнергетическими переломами на фоне приема системных ГКС. С учетом проведенных исследований у детей с другими заболеваниями предложено рассмотреть вопрос о лечении бисфосфонатами (в сотрудничестве с детским экспертом по остеопорозу) детей с МВ, постоянно принимающих системные ГКС в течение ≥ 3 месяцев, и с анамнезом низкоэнергетических переломов и/или МПК по Z-критерию ≤ -2 SD [17].

Уже после публикации этих рекомендаций для больных МВ рабочая группа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Европейского общества кальцифицированной ткани (European Calcified Tissue Society) сформулировала ключевые положения клинических рекомендаций по ведению больных 18 лет и старше с глюкокортикоидным остеопорозом [28], которые легли в основу многих национальных клинических рекомендаций, в том числе российских [29]. Согласно этим ключевым положениям, ориентироваться на МПК по T-критерию ≤ -1,5 SD (Z-критерий не используется) для назначения лечения можно лишь у мужчин старше 50 лет и у женщин после наступления менопаузы, которым планируется или проводится длительная (≥ 3 мес) терапия ГКС. В этой возрастной категории лечение также назначается при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе и высоком риске переломов по компьютерному алгоритму FRAX®. Что касается молодых взрослых пациентов (мужчины до 50 лет и женщины детородного возраста), которым проводится или планируется постоянная терапия пероральными ГКС в течение ≥ 3 мес, лечение рекомендовано при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе. При отсутствии переломов предлагается решать вопрос о лечении индивидуально, принимая во внимание не только показатели МПК (четко пороговый уровень не определен), но и другие факторы риска переломов. Это связано прежде всего с тем, что молодые пациенты имеют меньший риск остеопоротических переломов по сравнению с людьми более старшего возраста и доказательства эффективности фармакологического лечения для этой возрастной группы ограничены, особенно по снижению риска переломов.

Помимо больных, начавших или продолжающих длительный прием системных ГКС, в Европейских рекомендациях по МВ [17] предложено назначать лечение бисфосфонатами взрослым больным с МВ, если у них:

а) есть низкоэнергетические переломы в анамнезе; и/или

б) МПК поясничного отдела позвоночника, или общего показателя проксимального отдела бедра, или шейки бедра по Z-/T-критерию составляет ≤ -2 SD и наблюдается ее снижение (> 4% в год) при повторных измерениях методом DXA несмотря на оптимальное клиническое ведение пациентов; и/или

в) МПК по Z-/T-критерию ≤-1,5 SD и ожидается или уже проведена трансплантации одного органа.

В Европейских рекомендациях по лечению остеопороза у больных МВ [17] отдельно выделен пункт о коррекции эндокринных нарушений. При предполагаемом дефиците половых гормонов предложено оценить общий и свободный тестостерон у мужчин, эстрадиол и связывающий половые гормоны глобулин у женщин. Терапия половыми стероидными гормонами рекомендована у больных МВ с лабораторно подтвержденным дефицитом стероидных половых гормонов. Лечение гормоном роста предлагается рассмотреть (в сотрудничестве с эндокринологом) у детей с тяжелой задержкой роста; но перед назначением такой терапии должны быть исключены недоедание, мальабсорбция, связанный с МВ сахарный диабет и другие причины плохого роста [17]. В отношении этих рекомендаций следует сразу отметить, что назначение стероидных половых гормонов требует консультации опытных врачей различных специальностей (не только эндокринолога, но и гинеколога-эндокринолога, андролога и других специалистов) и пристального наблюдения, что связано с развитием большого числа нежелательных побочных явлений. В настоящее время нет достаточного количества клинических исследований по эффективности половых гормонов при остеопорозе у мужчин, рекомендации по использованию тестостерона не имеют высокой степени доказательности [18, 30].

Учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов, нельзя не упомянуть об общих рекомендациях по ведению пациентов с остеопорозом, которые имеют высокий уровень доказательности. Для лечения женщин в постменопаузе препаратами первой линии являются бисфосфонаты (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая, золедроновая кислоты), деносумаб и терипаратид. Терипаратид рекомендован в качестве терапии первой линии у пациенток: с тяжелым остеопорозом (один и более переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета), при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), с непереносимостью других препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их назначения [20]. При остеопорозе у мужчин назначают бисфосфонаты (алендроновую, ризедроновую, золедроновую кислоты), терипаратид (показания те же, что и при постменопаузальном остеопорозе), деносумаб (в РФ зарегистрирован только для лечения сенильного остеопороза и лекарственного остеопороза, вызванного гормон-депривационной терапией) [20]. Пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом 18 лет и старше рекомендованы бисфосфонаты (алендроновая, золедроновая кислоты), активные метаболиты витамина D, а для лечения тяжелого остеопороза – терипаратид [28, 29].

При лечении бисфосфонатами, деносумабом и терипаратидом пациентам рекомендуют принимать кальций и витамин D3. Терапия активными метаболитами витамина D не должна сочетаться с приемом нативного витамина D (D3).

В настоящее время лечение остеопороза <u>в детском возрасте</u> находится в стадии разработки и определяется характером основного заболевания, возрастом ребенка, наличием переломов, состоянием органов детоксикации, желудочно-кишечного тракта. Отсутствие исследований, ориентированных на профилактику развития первого перелома, обусловливает довольно консервативный подход, когда лекарственная терапия назначается пациентам с явной хрупкостью костей. Наиболее частым показанием к назначению лечения при МВ являются низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей [17]. Лечение может быть назначено при низкой МПК у лиц с МВ, ожидающих трансплантацию органа и после трансплантации [17]. У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально, с учетом факторов риска остеопороза.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты (БФ) являются сильными ингибиторами остеокластической костной резорбции. Они снижают ремоделирование кости (т.е. воздействуют на резорбцию и формирование костной

ткани). В России бисфосфонаты представлены алендроновой, золедроновой, ибандроновой и ризедроновой кислотами. Памидроновая, этидроновая и клодроновая кислоты не зарегистрированы для лечения первичного и вторичного остеопороза в РФ [18]. Ни в одной из инструкций по применению различных БФ нет показания к использованию у больных МВ. Тем не менее эта группа антиостеопоротических средств считается основной для лечения остеопороза у больных МВ. Учитываются доказательства высокого уровня (Кокрановский систематический анализ [26]) эффекта пероральных и парентеральных бисфосфонатов на МПК поясничного отдела и проксимального отдела бедренной кости через 12 и 24 мес. наблюдения в рандомизированных клинических исследованиях у больных МВ. Малое число наблюдения не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года.

БФ не следует назначать пациентам с дефицитом витамина D или больным с нарушенной функцией почек (у взрослых больных используется расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта). БФ имеют длительный период полувыведения из кости и способны проникать в плаценту. Женщину детородного возраста следует предупредить о возможном нежелательном эффекте на плод и информировать о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов [18]. При назначении БФ, обладающих гипокальциемическим эффектом, следует оптимизировать прием кальция.

Пероральные формы (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая кислоты) имеют определенный алгоритм приема (утром, строго натощак за 30-60 минут до еды, запивая стаканом воды, в положении сидя или стоя; после приема препарата нельзя ложиться в течение 30-60 мин). Перед назначением следует оценить состояние верхних отделов ЖКТ у пациента. Среди противопоказаний к приему пероральных БФ – мальабсорбция кальция, стриктуры или ахалазия пищевода и другие состояния, приводящие к затруднению продвижения пищи по пищеводу. С осторожностью назначают при заболеваниях ЖКТ в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), циррозе печени с портальной гипертензией.

Алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, лечения глюкокортикоидного остеопороза, остеопороза у мужчин.

Ризедроновая кислота 35 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин при высоком риске переломов. Рекомендована Consensus Statement: Guide to Bone Healthand Diseasein Cystic Fibrosis, 2005 [2].

Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза.

К парентеральным формам БФ относятся золедроновая кислота и ибандроновая кислота. Применяемая в зарубежной практике [14] (в том числе для лечения остеопороза у детей) памидроновая кислота не зарегистрирована в РФ для лечения остеопороза.

Ибандроновая кислота 3 мг вводится внутривенно болюсно (в течение 15-30 с) 1 раз в 3 месяца. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза.

Золедроновая кислота 5 мг применяется 1 раз в год, вводят внутривенно капельно в течение не менее чем 15 мин. Наиболее активный азотсодержащий БФ. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза, лечения остеопороза у мужчин. В зарубежной практике у детей золедроновая кислота применяется в дозе 0,05 мг/кг каждые 6 мес. В возрасте ≥ 2 лет – 0,025 мг/кг каждые 3 мес. [14].

Особенности назначения бисфосфонатов в детской практике

Использование БФ у детей с МВ спорно из-за потенциальных долгосрочных проблем безопасности, включая подавление костного ремоделирования [31, 32]. Однако БФ в настоящее время регулярно назначаются детям с несовершенным остеогенезом, церебральным параличом, при сахарном диабете, приеме глюкокортикоидной терапии и других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся остеопорозом [17, 31, 32]. Все это дает основание для применения при МВ при определении соотношения польза-безопасность [17].

Назначаются БФ в детской практике решением консилиума врачей и/или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка.

Алендронат, ризендроновая кислота, ибандроновая кислота и золедроновая кислота не разрешены для использования в детской практике, и информация об эффективности и безопасности применении данной группы препаратов находится в стадии накопления. Однако в ситуации, когда польза превышает побочные действия, препараты данной группы могут быть использованы у детей.

Показания для назначения: низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей. У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально, с учетом МПК и факторов риска остеопороза (частые обострения заболевания, терапия, способствующие снижению МПК и пр.). Следует учесть, что у больных, длительно принимающих системные ГКС, низкоэнергетические переломы могут развиться при нормальной МПК. Следует рассмотреть необходимость назначения терапии бисфосфонатами у детей с МВ, ожидающих или перенесших трансплантацию одного органа и имеющих Z-критерий -2 SD или ниже [33]. При назначении алендроната оценивают состояние верхних отделов пищеварительного тракта (наличие эзофагита, ГЭРБ), портальная гипертензия является противопоказанием.

Длительность лечения бисфосфонатами

У детей длительность лечения не определена, рассматривается необходимость продолжения терапии до прекращения роста [14].

Строгих рекомендаций по длительности лечения женщин детородного возраста и мужчин младше 50 лет с вторичным остеопорозом нет.

У взрослых пациентов с первичным остеопорозом рекомендован прием БФ в течение 3 лет для золедроновой кислоты, 5 лет – для других БФ. После этого лечение может быть продолжено при хорошей переносимости и эффективности у пациентов с высоким риском переломов (имеющих в анамнезе переломы позвонков или бедра, продолжающих прием пероральных ГКС). Если в период временной приостановки лечения бисфосфонатом отмечается повышение маркеров костного обмена или снижение МПК, необходимо рассмотреть вопрос о возобновлении терапии остеопороза. Терапия должна быть пересмотрена, если у больного после 5-летнего применения пероральных бисфосфонатов в общем показателе бедренной кости или шейке бедра по Т-критерию ≤ -2,5 SD [18].

Нежелательные явления при применении бисфосфонатов

Кратковременные нежелательные явления. Применение БФ (пероральных и парентеральных) у больных МВ может сопровождаться появлением «реакции острой фазы» в виде недомогания, костно-мышечных болей, лихорадки, тошноты и рвоты. Обычно они проявляются через 24-72 часа после приема первой дозы, сохраняются в течение нескольких дней, не наблюдаются при повторных пероральных приемах или инфузиях, купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Снижение дозы БФ, как правило, не приводят к уменьшению выраженности «реакции острой фазы».

Бессимптомная гипокальциемия обычно наблюдается на 1-3 день. Поэтому пациенты должны обязательно принимать добавки кальция и витамина D. Нелеченная гипокальциемия, гипофосфатемия, дефицит витамина D, рахит и остеомаляция являются противопоказаниями к терапии БФ [14].

Более серьезные острые побочные эффекты, связанные с терапией (например, увеит), наблюдаются редко.

Нежелательные явления при длительной терапии. Опасения по поводу воздействия БФ на линейный рост у детей не подтвердились, имеются даже сообщения об улучшении темпов роста при долгосрочной терапии бисфосфонатами [14].

У взрослых пациентов хроническое подавление костного обмена имеет два редких, но серьезных осложнения: остеонекроз челюсти и атипичные переломы. С этим связано введение «лекарственных каникул» при длительном лечении бисфосфонатами у взрослых. У детей эти нежелательные явления не описаны. До назначения лечения бисфосфонатами детям и взрослым рекомендуются консультация стоматолога, завершение необходимых инвазивных стоматологических процедур,

регулярное обследование у стоматолога во время терапии, а также ежедневная гигиена полости рта [14, 18].

К атипичным переломам, которые на сегодняшний день не описаны у больных МВ, относят переломы, возникающие в подвертельной области и до 5 см ниже края малого вертела, иногда – в средней трети бедренной кости. Они возникают у пациентов, лечившихся бисфосфонатами, обычно более 3 лет (в среднем 7 лет), хотя встречаются пациенты с атипичными переломами, которые никогда не принимали БФ. Это свидетельствует о том, что у больных остеопорозом «фоновый уровень» атипичных переломов (до лечения) не равен нулю. Большинство исследований обнаружили значимую ассоциацию с приемом ГКС и его продолжительностью. Абсолютный риск очень низкий, составляет 3,2-50 случаев на 100 тыс пациенто-лет [18].

Активные метаболиты витамина D

Активные метаболиты витамина D не могут использоваться для лечения недостаточности или дефицита витамина D у взрослых: их прием и последующий метаболизм не сопровождаются ростом концентрации 25(OH)D сыворотки крови, что затрудняет лабораторный контроль лекарственной терапии [23]. В отличие от нативного витамина D активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) не нуждаются в гидроксилировании в почках. Эти препараты нашли широкое применение в лечении пациентов с хронической болезнью почек, например, на фоне сахарного диабета. Альфакальцидол обладает некоторыми преимуществами по сравнению с кальцитриолом в отношении развития побочных эффектов (реже возникает гиперкальциемия) и продолжительности действия. Активные метаболиты витамина D в качестве средства монотерапии включены в европейские клинические рекомендации по ведению взрослых больных с глюкокортикоидным остеопорозом. Эти препараты могут сочетаться с бисфосфонатами [18]. Терапию необходимо проводить под постоянным контролем концентрации кальция и фосфатов в крови, а также активности щелочной фосфатазы.

Другие потенциальные возможности антиостеопоротической терапии при муковисцидозе

Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное IgG2-антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносумаб с очень высокой специфичностью и аффинностью связывается с RANKL. Его физиологический эффект на RANKL схож с действием эндогенного остеопротегерина (препятствует контакту RANKL с RANK). Таким образом подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов и тем самым снижается интенсивность резорбции кости. Препарат (60 мг/1 мл) вводится подкожно 1 раз в 6 месяцев.

Деносумаб зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза для мужчин. Исследования у больных МВ не проводились. Поскольку RANK и RANKL экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные Т-лимфоциты, В-клетки и дендритные клетки, большое внимание уделяется анализу частоты различных инфекций при терапии деносумабом. При лечении женщин в постменопаузе детальный клинический анализ всех случаев инфекции показал их гетерогенную этиологию и отсутствие четкой связи с моментом введения препарата или продолжительностью его приема [18].

Терипаратид – препарат для костно-анаболической терапии у взрослых с тяжелым первичным и глюкокортикоидным остеопорозом. Лечение 20 мкг 1 раз в день подкожно проводится не более 2 лет. Описаны случаи эффективного назначения терипаратида (повышение МПК) у взрослых больных МВ [27]. Препарат не рекомендован для лечения детей вследствие риска развития остеосаркомы [14].

Заключение. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза у больных МВ основаны на ограниченном числе исследований с небольшими выборками. Большинство заключений по ведению больных является мнением экспертов. Цель дальнейших исследований в этой области – определение групп высокого риска развития остеопороза, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения остеопороза у больных МВ.

Литература

1. Остеопороз: Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90(3): 1888-96.
3. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2012.
4. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Тула, 2009.
5. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2013.
6. Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. Педиатрия. 2008; 5: 36-41.
7. Симанова Т. В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2009.
8. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2005.
9. Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. Osteoporos Int. 2016; 27(4):1401-12.
10. Le Henaff C, Mansouri R, Modrowski D, Zarka M, Geoffroy V, Marty C, Tarantino N, Laplantine E, Marie PJ. Increased NF-κB Activity and Decreased Wnt/β-Catenin Signaling Mediate Reduced Osteoblast Differentiation and Function in ΔF508 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Mice. J Biol Chem. 2015;290(29):18009-17.
11. Delion M, Braux J, Jourdain ML, Guillaume C, Bour C, Gangloff S, Pimpec-Barthes FL, Sermet-Gaudelus I, Jacquot J, Velard F. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. J Pathol. 2016; 240(1):50-60.
12. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. J Osteoporos. 2010; 2011:926045.
13. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. Eur Respir J. 2005; 25 (1): 54-61.
14. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporos Int. 2016; 27(7):2147-79.
15. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS; International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J Clin Densitom. 2014; 17 (2): 219-24.
16. Скрипникова И.А., Щелягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. 2-е изд., доп. М., 2015.
17. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros. 2011; 10 Suppl 2: S16-23.
18. Остеопороз: Руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
19. 2015 ISCD Official Positions – Adult: http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/ (дата обращения: 27.12.2016).
20. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е, дополненное. Под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: ИПК «Литера», 2016.
21. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. Ann Lab Med. 2012; 32 (2):105-12.
22. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D.

Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. 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. 2012; 97(4):1082-93.
23. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
24. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08, 2008.
25. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. EFSA J. 2015;13(5): 4101e83. Doi:10.2903/j.efsa.2015.4101.
26. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 14;(3):CD002010.
27. Siwamogsatham O, Stephens K, Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. Case Rep Endocrinol. 2014: 893589.
28. Lekamwasam S1, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2012; 23(9): 2257-76.
29. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Ярославль: ИПК «Литера», 2014.
30. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun; 97(6): 1802-22. Doi: 10.1210/jc. 2011-3045.
31. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. J Bone Miner Res. 2008;23:1698–707.
32. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Biphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD005324. Поступила 26.12.2016.
33. Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. Respir Care. 2009, 54 (6): 777-87.

6.2. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов одновременно. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1, 2].

6.2.1. Распространенность и характеристика

С улучшением терапевтических возможностей растет продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом – медиана 39,5 года за период 2003-2012 гг. В связи с этим диагностируются новые состояния, такие как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД). Распространенность МЗСД варьируется в зависимости от использующегося скринига и диагностических критериев [1]. Более 50% пациентов старше 30 лет имеют МЗСД [6]. Медиана дебюта диабета – 18-21 год, распространенность МЗСД у детей младше 10 лет низкая, за каждые последующие 5 лет жизни риск развития МЗСД увеличивается на 5% [3]. Согласно Российскому регистру пациентов с муковисцидозом, частота МЗСД составляет 20,9%, нарушений углеводного обмена – 45%. По данным США, нормальную толерантность к углеводам имеют 50% детей и 25% взрослых [3]. Частота диабета, по данным Европейского регистра 2000 г., возрастает от 5% у детей 10-14 лет до 12,6% у подростков 15-19 лет. Частота МЗСД выше среди женщин и пациентов с мутациями I-III классов на фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД – 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с муковисцидозом, но без диабета. Сахарный диабет увеличивает риск смерти пациентов с муковисцидозом в период ожидания трансплантации легких [5]. За 2-4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса, дыхательной функции [6].

МЗСД признан ВОЗ как отдельная нозология. В этиологической классификации сахарного диабета (ISPAD, 2009) сахарный диабет при МВ относится к 3-й группе: «III. Другие специфические типы сахарного диабета. C. Болезни экзокринной части поджелудочной железы».

МЗСД имеет черты как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа, но определенно отличается от них, что обусловливает уникальный подход к диагностике и лечению заболевания [1] (Табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных типов диабета

Показатель	**СД 1-го типа**	**СД 2-го типа**	**МЗСД**
Пиковый возраст начала заболевания	Дети и подростки	Взрослые	18-24 года
Связь с HLA Антитела	Да Да	Нет Нет	Нет Возможно, нет
Секреция инсулина	Абсолютная недостаточность β-клеток	Снижение функции β-клеток	Выраженное снижение функции β-клеток, но не абсолютное
Чувствительность к инсулину	Несколько снижена	Выраженное снижение	Несколько снижена
Начало заболевания	Бурное	Медленное	Медленное
Микроангиопатии	Да	Да	Да, но меньше
Макроангиопатии	Да	Да	Нет
Причина смерти	Сердечно-сосудистые заболевания, нефропатия	Сердечно-сосудистые заболевания	Болезни легких
Терапия	Инсулин	Диета, пероральные сахароснижающие препараты, инсулин	Инсулин

6.2.2. Патофизиология сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом

МЗСД чаще возникает у пациентов с МВ с тяжелыми мутациями (I-III классы) и у лиц женского пола. По данным Европейского регистра, у 20% пациентов с мутациями I-III классов развился МЗСД и только у 1,5% – с мутациями IV и V классов. Нет тесной связи между развитием МЗСД и семейным анамнезом в отношении сахарного диабета 1-го типа (СД 1-го типа). Антитела, встречающиеся в дебюте СД 1-го типа, выявляются и у некоторых пациентов с МЗСД, в их образовании может играть роль бактериальная иммунизация. Не установлена ассоциация со II классом HLA (главный комплекс гистосовместимости). Известно, что группа генов HLA предрасполагает к развитию СД 1-го типа. Отложения амилоида в β-клетках, характерные для СД 2-го типа, были найдены у 17% пациентов с муковисцидозом и НТГ и у 69% с МЗСД. Непонятно, способствует ли амилоид разрушению β-клеток, или является маркером заболевания [3].

Ключевая особенность МЗСД – дефицит инсулина с переменной инсулинорезистентностью. Прогрессирование фиброза поджелудочной железы приводит к потере функциональной активности ее эндокринных клеток, секретирующих инсулин, глюкагон, панкреатические пептиды.

Роль инсулиновой недостаточности узучается: известно, что первичный дефект при МЗСД достаточно тяжелый, но абсолютной недостаточности инсулина нет. Уровни инсулина и С-пептида натощак в пределах нормальных величин, но отмечается задержка пиковой секреции инсулина при ОГТТ [3, 6, 8, 9]. Отсроченная секреция инсулина связана с утратой первой фазы секреции инсулина, которая выявляется даже у пациентов с нормальной глюкозотолерантностью, отмечается частичная утрата секреторной ответной реакции глюкагона [1].

Роль инсулинорезистентности изучается. Известно, что у пациентов с муковисцидозом без сахарного диабета чувствительность к инсулину очень вариабельна – может меняться от нормальной до сниженной (инфекции, терапия стероидами, тяжелый дефицит массы тела, дисфункция печени, беременность увеличивают инсулинорезистентность) [3]. У пациентов с муковисцидозом есть инсулинорезистентность, обусловленная снижением периферической утилизации глюкозы и ухудшением инсулиновой супрессии продукции глюкозы печенью [1].

6.2.3. Клиническая характеристика сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом

МЗСД развивается постепенно, и у пациентов годами может не быть клинической симптоматики.

Симптомы, которые могут указывать на наличие МЗСД:

- Полиурия или полидипсия
- Невозможность увеличения или поддержания определенной массы тела, несмотря на увеличение питания
- Нарушение роста
- Задержка пубертата
- Необъяснимое ухудшение легочной функции

Диабетический кетоацидоз встречается редко, преимущественно вследствие сохранной секреции инсулина и нарушения секреции глюкагона. Гипергликемия часто присутствует в ситуациях с повышенной инсулинорезистентностью – при обострении легочной инфекции, терапии глюкокортикоидами, гипералиментации, при режимах иммуносупрессивной терапии после трансплантации.

Гипогликемия чаще встречается и протекает тяжелее у пациентов с заболеваниями печени. У молодых, с сохранной функцией печени чаще отмечается гипогликемия натощак. Реактивная гипогликемия может отмечаться у пациентов с муковисцидозом с нарушенной толерантностью к углеводам, в связи с чем полезно распределить прием углеводов равномерно в течение дня [1, 3, 4].

6.2.4. Выживаемость и прогноз

Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД – 24 года, по сравнению с 32 годами у пациентов с муковисцидозом, но без диабета. Сахарный диабет увеличивает риск смерти у пациентов с муковисцидозом в период ожидания трансплантации легких [5]. За 2-4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса, дыхательной функции [6]. Ухудшение со стороны

легких коррелирует со степенью исходной инсулиновой недостаточности [1]. Возможная анаболическая роль инсулина может иметь большие последствия при муковисцидозе, чем метаболические эффекты гипергликемии. Микроангиопатические осложнения редки до 10 лет длительности заболевания с гипергликемией натощак, а без гипергликемии натощак – до 14 лет [1]. Макроангиопатические осложнения при МЗСД до настоящего времени не описаны [1].

6.2.5. Диагностика

Возраст начала скрининга для выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с муковисцидозом – 10 лет.

- Глюкоза плазмы натощак (ГПН) ≥ 7,0 ммоль/л – критерий сахарного диабета. Но нормальные значения ГПН не могут надежно исключить МЗСД, т.к. большинство пациентов не имеют гипергликемии натощак. Согласно исследованиям, только 16% пациентов с МЗСД выявлены при помощи данного метода.
- Случайно определенное значение гликемии в течение суток ≥ 11,0 ммоль/л плюс симптомы диабета могут служить критерием диагностики диабета.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c). В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики сахарного диабета [2]. При муковисцидозе определение уровня HbA1c не является надежным методом диагностики сахарного диабета. Только у 16% пациентов повышен уровень HbA1c к моменту постановки диагноза МЗСД [1, 4]. Уровень HbA1c > 6,5% подозрителен на развитие сахарного диабета.
- Продолжительный мониторинг уровня гликемии с использованием приборов CGMS (Continuous Glucose Monitoring System). Данный метод используется во многих европейских центрах муковисцидоза. Может быть полезен при постановке диагноза МЗСД совместно с результатами орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и клинической симптоматикой. Недостаток – высокая стоимость прибора для мониторинга глюкозы и расходных материалов к нему.
- ОГТТ является стандартным тестом для диагностики МЗСД во многих центрах. ОГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия) [2]. ОГТТ не проводится: на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.).

Вследствие нарушения первой фазы секреции инсулина (сдвиг секреции на 60-90 минут) при муковисцидозе характерно повышение глюкозы плазмы в нестандартных точках ОГТТ. Повышение глюкозы плазмы через 1 час после нагрузки глюкозой (ГП1) коррелирует с ухудшением показателей ИМТ и ОФВ1, повышение ГП1 можно рассматривать как ранний маркер нарушений углеводного обмена при муковисцидозе [8, 9].

6.2.6. Диагностические критерии МЗСД [1, 2, 4, 6]

Модифицированные критерии диагностики были разработаны Комитетом по сахарному диабету при муковисцидозе Северной Америки в 1998 г. при описании МЗСД с или без гипергликемии натощак (уровень глюкозы плазмы натощак). На основании предположения о том, что прогноз при муковисцидозе может различаться между двумя этими группами, выявлена взаимосвязь между показателями ИМТ, ОФВ1 и значением глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ, а также взаимосвязь

между гипергликемией натощак и микрососудистыми осложнениями [4, 6]. Самые ранние изменения варьируются: за периодической постпрандиальной гипергликемией следует нарушенная толерантность к глюкозе, далее диабет без гипергликемии натощак переходит в диабет с тощаковой гипергликемией. Диагноз ненарушенной глюкозотолерантности в пероральном глюкозотолерантном тесте не исключает аномальных постпрандиальных уровней глюкозы крови в домашних условиях (когда употребляется гораздо больше 75 граммов углеводов).

Диагностические критерии

Различают следующие виды нарушений углеводного обмена:

Нормальная толерантность к глюкозе: натощак менее 5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л.

Нарушенная толерантность к глюкозе: натощак < 7,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 7,8 ммоль/л, но < 11,1 ммоль/л.

Нарушение гликемии натощак: натощак > 5,6 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л.

а. МЗСД без гипергликемии натощак: глюкоза плазмы натощак < 7,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 11,1 ммоль/л.

б. МЗСД с гипергликемией натощак: глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 11,1 ммоль/л.

Таблица 2. Варианты наблюдения пациента в зависимости от результатов ОГТТ [3]

Нормальная толерантность к углеводам, гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л	Повторить ОГТТ через 1 год
Нарушение толерантности к углеводам, гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 7,8 ммоль/л, но < 11,1 ммоль/л	Повторить ОГТТ через год или вскоре (спустя 3-6 месяцев), если отмечается потеря массы тела и/или ухудшение параметров ФВД, мониторинг гликемии в домашних условиях, можно рассмотреть вариант суточного мониторинга гликемии
Получены диабетические значения гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 11,1 ммоль/л	Мониторинг показателей гликемии дома в течение двух недель (утром натощак, перед основными приемами пищи и через 2 часа после, перед сном, ночью) – на фоне привычной диеты. При нормогликемии – контроль ОГТТ через 6 месяцев. Можно рассмотреть вариант суточного мониторинга гликемии

Оценку гликемического статуса в промежутках между обязательными ежегодными скринингами следует проводить в следующих ситуациях [3, 5]:

- Всем больным после 10 лет
- Полиурия или полидипсия
- Невозможность увеличения или поддержания определенной массы тела, несмотря на увеличение питания
- Нарушение роста
- Задержка пубертата
- Необъяснимое ухудшение легочной функции
- Обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса в легких
- Во время терапии глюкокортикоидами
- Перед трансплантацией и оперативным лечением
- Планирование беременности и сама беременность
- Перед началом зондового питания
- На фоне ночной гипералиментации (зондовое питание) – в начале, середине и конце процесса введения смеси

6.2.7. Клинико-лабораторные особенности сахарного диабета при муковисцидозе

Средний возраст диагностики МЗСД приходится на 18-24 года, хотя он может возникнуть в любом возрасте, в молодом возрасте чаще у девочек [10, 11]. Практически нет у больных до 10 лет. МЗСД развивается незаметно и может быть бессимптомным в течение многих лет. Диагноз устанавливается тогда, когда выявляются классические симптомы СД: полиурия, полидипсия и снижение веса при выраженном повышении уровня концентрации глюкозы в плазме крови [3, 12]. Однако часто классические симптомы не выражены и нивелируются другими симптомами заболевания. Больные МВ редко дают картину кетоацидоза. Установить диагноз диабета или нарушения ОГТТ при МВ довольно сложно из-за индивидуальной вариабельности толерантности к глюкозе, зависящей от состояния больного, характера хронического воспалительного процесса, использования гипералиментации, стероидов и из-за других факторов. В связи с этим ведется активный поиск пациентов с диабетом в группах риска, указанных выше. МЗСД часто дебютирует в ситуациях, когда чувствительность к инсулину снижается, маскируя лежащий в основе дефект β-клеток [13], например на фоне острой легочной инфекции, при хронических тяжелых заболеваниях легких, глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии после трансплантации, при нутритивной поддержке с высоким содержанием углеводов при оральной, внутривенной или чрескожной гастростомии. Гликемия может нормализоваться после окончания курса антибактериальной и противовоспалительной терапии, вне обострения. Характерно отсутствие артериальной гипертензии и микроангиопатий, или они наблюдаются редко. Часто регистрируется на фоне цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом.

Лабораторные особенности МЗСД:

- Нет кетоацидоза
- Снижение белка
- Отсутствие гиперлипидемии
- HbA1c может ограниченно использоваться для оценки нарушения метаболизма глюкозы (повышен у 16%). Диагностическим является уровень HbA1c более 6,5%
- Увеличение количества эритроцитов
- Снижение количества тромбоцитов и факторов свертывания

6.2.8. Лечение МЗСД

Диета при муковисцидозе гиперкалорийная, с увеличенной квотой жира в рационе, что противоречит диетологическим рекомендациям при сахарном диабете (Табл. 3). Но вопрос решается в пользу основного заболевания – муковисцидоза.

Таблица 3. Различия в терапии СД 1-го и 2-го типов и МЗСД [1, 12, 13, 14]

	СД 1-го и 2-го типов	**МЗСД**
Калории	100% от физиологической норм, часто необходимо ограничивать калораж для профилактики избыточной массы тела	120-150% или более от физиологической потребности для профилактики недостаточной массы тела
Жиры	30-35% от общего количества потребляемой энергии	40% от общего количества потребляемой энергии. Нет ограничений на тип жира
Рафинированные сахара	Ограничение, вплоть до 10% от общего количества потребляемой энергии	Нет ограничений
Углеводы	50-55% от общего количества потребляемой энергии	45-50% от общего количества потребляемой энергии
Белки	10-15% от общего количества потребляемой энергии – не менее 1 г/кг массы тела	Составляют 15-20% от общего количества потребляемой энергии и увеличиваются на 200% от физиологической потребности
Соль	Низкое потребление – менее 6 г/день	Повышенная потребность – неограниченное потребление

Инсулинотерапия является единственным рекомендованным методом терапии МЗСД. Выбор режима инсулинотерапии зависит от индивидуальных потребностей и клинической картины (Табл. 4). Инсулин ультракороткого действия обеспечивает постпрандиальные эпизоды гликемии. Базальный инсулин длительного действия назначается при стойкой гипергликемии натощак, обладает анаболическим действием (Табл. 5).

Таблица 4. Общие принципы инсулинотерапии при МЗСД [1]

Режим приема пищи	Общая начальная доза 0,5-1,0 ЕД инсулина ультракороткого действия на каждые 15 г принятых углеводов Для достижения целевых постпрандиальных значений гликемии доза подбирается с повышением на 0,5 ЕД на 15 г углеводов
Корректирующая доза	Коррекция прандиальной дозы может начинаться с 1 ЕД ультракороткого инсулина на каждые 3,0 ммоль/л выше 8,3 ммоль/л и подбираться по необходимости
Базальный инсулин	Введение базального инсулина может начинаться с 0,25 ЕД на 1 кг массы тела в сутки и корректироваться с учетом уровня гликемии натощак

Схема инсулинотерапии подбирается индивидуально. Не существует единых правил для возмещения суточной потребности в инсулине в различные возрастные периоды с учетом диеты с повышенной калорийностью при МВ. Соотношение дневной и ночной дозы инсулина, а также инсулина короткого и средней продолжительности действия подбирается эндокринологами индивидуально. В клинической практике врачи ориентируются при подборе дозы на показатели гликемии, отсутствие гипогликемий. Обострение хронического заболевания легких, присоединение интеркуррентного заболевания, назначение глюкокортикоидов, энтеральное питание, лихорадка приводят временно к увеличению потребности в инсулине. Следует помнить, что для пациента адекватна та доза, когда показатели гликемии удовлетворяют требованиям к компенсации диабета. В настоящее время окончательных результатов относительно преимуществ инсулинотерапии МВ для детей и подростков с нарушенной толерантностью к глюкозе нет [10].

При ночном зондовом питании можно использовать однократную инъекцию инсулина Хумулин НПХ, Хумулин Регуляр или Детемир перед началом введения смеси. Сахар крови должен контролироваться в середине и в конце зондового кормления. Доза – 0,15-0,25 ЕД/кг.

Таблица 5. Фармакокинетическая характеристика различных видов инсулина

Вид инсулина	**Производитель**	**Начало действия**	**Пик действия**	**Время действия**
Инсулины ультракороткого действия				
Хумалог	«Эли Лилли»	15 мин	0,5-2 ч	3-4 ч
НовоРапид	«Ново Нордиск»	15 мин	0.,5-2 ч	3-4 ч
Инсулины короткого действия				
Хумулин Р	«Эли Лилли»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Актрапид НМ	«Ново Нордиск»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Инсуман Р	«Авентис»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Инсулины средней продолжительности действия				
Хумулин НПХ	«Эли Лилли»	1 ч	4-8 ч	18-20 ч
Протафан НМ	«Ново Нордиск»	1,5 ч	4-6 ч	12-14 ч
Инсуман Базал	«Авентис»	1 ч	3-4 ч	18-20 ч
Инсулины длительного действия беспиковые				

Левемир	«Ново Нордиск»	Применяется 1-2 раза в сутки		
Лантус	«Авентис»	1 ч	Нет	24 ч

Пероральные сахароснижающие препараты – в настоящее время не рекомендованы при МЗСД [1, 3, 4]. Рассматривается возможность применения препаратов сульфонилмочевины у пациентов с техническими сложностями относительно инъекций инсулина, но есть опасность развития гипогликемии. Побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ не приемлемы у пациентов с муковисцидозом. Замедление опорожнения желудка при терапии инкретинами ограничивает их применение у пациентов с муковисцидозом [1].

6.2.9. Диспансерное наблюдение при МЗСД и нарушении ОГТТ

Дети и взрослые с нарушенной толерантностью к глюкозе в стадии ремиссии муковисцидоза и с дислипидемией должны быть отнесены в группу риска по сахарному диабету. Для своевременного выявления подобной направленности нарушений метаболизма углеводов необходимо проводить исследование глюкозы натощак 2-3 раза в год и тест на толерантность к глюкозе с одновременным определением инсулина. При обострении бронхолегочного процесса, внутривенной антибактериальной терапии, терапии глюкокортикоидами и энтеральном питании – проводить суточное мониторирование гликемии и ОГТТ, при необходимости может потребоваться временная инсулинотерапия [12].

При установленном диагнозе рекомендуется [3]:

1. Ежегодный осмотр. Список обследований, которые должны выполняться пациенту с МЗСД, ежегодно увеличивается и требует все более тесного взаимодействия врачей различных специальностей. Согласно Руководству NICE по ведению пациентов с МЗСД, ежегодно должны проводиться следующие исследования: сбор анамнестических данных – количество консультаций и госпитализаций по основному заболеванию, инфекции, половая дисфункция, физическая активность, эпизоды обострения бронхолегочных заболеваний; масса тела – прогностический показатель течения МВ; гликемический контроль – гликемический профиль, гликированный гемоглобин, при возможности CGMS.
2. Ежегодное определение альбуминурии и осмотр глазного дна офтальмологом через 5 лет после постановки диагноза МЗСД для профилактики развития микрососудистых осложнений сахарного диабета.
3. Пациенты с диагностированным МЗСД с гипертонией или микрососудистыми осложнениями должны получать лечение в соответствии с рекомендациями ADA [7] для всех людей с диабетом, за исключением того, что при МВ не существует никаких ограничений натрия и белка.
4. Определять ежегодно липидный профиль рекомендуется пациентам с МЗСД и сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы, если имеет место любой из следующих факторов риска: ожирение, семейная отягощенная наследственность по ИБС, иммуносупрессивная терапия после трансплантации.

Принципы самоконтроля сахарного диабета

Основное условие лечения сахарного диабета, профилактики и лечения осложнений диабета – стабильное поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному [3]. Поэтому обучение больных принципам самоконтроля включают в комплексное лечение сахарного диабета, оно призвано повысить эффективность терапии. Самоконтроль представляет собой целый комплекс мероприятий, проводимых больными самостоятельно в домашних условиях после прохождения обучения. В настоящее время контроль уровня глюкозы больные проводят с помощью глюкометров индивидуального пользования.

Литература

1. Консенсус ISPAD по клинической практике (Рагнар Ханас, Ким С. Донахью, Джорджианна Клингенсмит, Питер Д.Ф. Свифт), сентябрь 2009. С. 233.
2. Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом». 7-й вып. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 2015. С. 112.
3. Management of cystic fibrosis-related diabetes. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working. Group Cystic Fibrosis Trust 2004, 84 p.
4. Update on CFRD (A. Kelly, A. Moran. Journal of Cystic Fibrosis. 12 (2013): 318–331).
5. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus Following Organ Transplantation (Current Diabetes Report, 2016).
6. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in Cystic Fibrosis (Tofe S, et al. J Cyst Fibros. 2007).
7. Рекомендации ADA (2012).
8. Elevation of one hour plasma glucose during OGTT (Pediatric Pulmonology, October 2015).
9. Elevation of one hour plasma glucose during OGTT is associated with worse pulmonary function in CF (Droadcky J, et al. 2011 Diabetes Care).
10. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10: 43–50.
11. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B: Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 343–350.
12. 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 / A. Moran, C. Brunzell, R.C. Cohen, M. Katz, B.C. Marshall, G. Onady, K.A. Robinson, K.A. Sabadosa, A. Stecenko, B. Slovis, and the CFRD Guidelines Committee Diabetes Care 33: 2010; 2697–2708.
13. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 531–546.
14. Stephen MP, O'Riordan Mehul T, Dattani Peter C. Hindmarsh Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Childhood Horm Res Paediatr 2010; 73: 15–24.

7. Иммунизация больных муковисцидозом

Муковисцидоз является прямым показанием для проведения профилактических прививок в рамках Национального календаря.

Муковисцидоз не является противопоказанием для проведения профилактических прививок.

Известно, что дети с муковисцидозом являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительству таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae,* мукоидных и немукоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia.* Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

Основные положения

Как и во многих странах мира, в России вакцинопрофилактика детей с МВ осуществляется в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям») и обеспечивает защиту от 12 инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики.

Кроме прививок Национального календаря, детей с МВ целесообразно прививать от менингококковой (с 2 лет), а также от гепатита А и ветряной оспы (с 12 месяцев), респираторной синцитиально-вирусной инфекции, ротавирусной инфекции [1, 2].

Malfroot с соавторами по запросу от Вакцинальной группы Европейской ассоциации по муковисцидозу провели обзор всей доступной литературы, касающейся вакцинации больных МВ и другими хроническими заболеваниями [3]. Считается, что больные муковисцидозом должны вакцинироваться по национальным прививочным календарям, без каких либо отводов и отсрочек. На самом деле очень часто такие пациенты выпадают из стандартных программ из-за частых госпитализаций по поводу обострений бронхолегочного процесса, пропусков школы и в любом возрасте могут попасть в группу риска по «вакциноконтролируемым» заболеваниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Вакцинацию больных в РФ проводят согласно Методическим указаниям МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», части 9.6.5 «Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких».

Вакцинация этих детей проводится по полной программе в свободном от обострений периоде, в т.ч. на фоне необходимой больному длительной антибактериальной и иной терапии (кроме иммуносупрессивной). Этим больным особо показана вакцинация против кори, гриппа, пневмококковой и ротавирусной инфекции.

Кроме того, при патологии печени следует учитывать часть 9.6.3 «Хронический гепатит» МУ 3.3.1.1123-02. В данной части сказано, что больные хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин.

При решении относительно вакцинации лиц, получающих глюкокортикостероидную терапию, используют положения части 9.9.4 «Кортикостероидная терапия: введение стероидов» МУ 3.3.1.1123-02. Глюкокортикостероидная терапия приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон ≥ 2 мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка весом > 10 кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки по выздоровлении, живые вакцины вводят не ранее чем через 1 месяц от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 недели) – любые дозы; курсами длительностью до 2 недель – низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона) дозы; дли-

тельно – 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.

Вакцинация детей с муковисцидозом

Кроме прививок Национального календаря, дополненного вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции, детей с МВ целесообразно прививать от менингококковой инфекции (с 2 лет), гепатита А и ветряной оспы (с 12 месяцев), ротавирусной инфекции (с 6 недель) (Табл. 1). Актуальность ежегодной вакцинации против гриппа сохраняется [4].

1. Вакцинация против пневмококковой инфекции. В РФ зарегистрированы две вакцины: Пневмо-23 («Санофи Пастер», Франция) и Превенар («Пфайзер», США). Полисахаридная вакцина Пневмо-23 применяется у детей только с 2-летнего возраста однократно, с повторным введением через 3-5 лет. Предпочтительнее использование конъюгированной вакцины Превенар, т.к. она может использоваться уже с 2 месяцев жизни. Схема зависит от возраста начала иммунизации. Детям от 2 до 6 месяцев проводится трехкратная вакцинация с интервалом 1-2 месяца, с ревакцинацией в возрасте 15-18 месяцев. Детям 6-12 месяцев вводятся две дозы вакцины также с интервалом 1-2 месяца и однократной ревакцинацией на втором году жизни. Детям 12-23 месяцев вводятся две дозы вакцины с интервалом 2 месяца, без ревакцинации. Детям от 2 до 5 лет достаточно однократного введения вакцины.

В Методических рекомендациях «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*» лица с хроническими заболеваниями легких, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), длительно и часто болеющие дети являются группами, которым в первую очередь показана вакцинация против пневмококковой инфекции [4]. В исследованиях, посвященных вакцинации детей с хроническими заболеваниями легких, в том числе с муковисцидозом, доказана безопасность, а также способность вакцин против пнемококковой инфекции снижать частоту присоединения респираторных инфекций и число обострений основного заболевания в 2 раза, а элиминация *S. pneumoniae* из мокроты через один год наблюдается в 88% случаев [4, 5, 6, 7, 8].

2. Согласно Национальному календарю и международным рекомендациям, детям старше 3-месячного возраста из групп риска рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа b. Вакцинация против гриппа проводится с 6-месячного возраста инактивированными вакцинами российского и зарубежного производства, 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 [8, 9, 10, 11, 12].

3. Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в настоящее время в России проводится моновакцинами: Акт-Хиб («Санофи Пастер», Франция) и вакциной Инфанрикс-Гекса (GSK, Бельгия). Прививки проводят начиная с 3-месячного возраста (совмещая вакцинацию с введением вакцин против дифтерии, коклюша и столбняка – АКДС- или АаКДС-вакцинами, а также полиомиелита – ИПВ), 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 [3, 13, 14, 15, 16].

4. Вакцинация против менингококковой инфекции. В РФ зарегистрированы только полисахаридные менингококковые вакцины. Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая («Микроген», Россия) и Менактра (Sanofi Pasteur Inc., США) (вакцина Менактра представляет собой раствор очищенных капсульных полисахаридов *Neisseria meningitidis* групп A, C, Y и W-135) разрешены с 9-месячного возраста. Вакцины Менцевакс ACWY («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) и полисахаридная менингококковая вакцина А + С («Санофи Пастер», Франция) используют для вакцинации с 2-летнего возраста, однократно, с ревакцинацией каждые 3-5 лет.

5. Вакцинация против гепатита А. В России применяются: отечественная вакцина ГЕП-А-ин-ВАК, Аваксим («Авентис Пастер», Франция), Вакта («Мерк Шарп и Доум», США), Хаврикс, а также дивакцина Твинрикс против гепатита А и В («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия). Вакцину вводят двукратно

начиная с 1-го года жизни, с интервалом между дозами 6-60 месяцев. Также вакцинация может применяться для купирования вспышек гепатита А в коллективах.

6. Вакцинация против ветряной оспы. В РФ зарегистрированы две живые вакцины: Варилрикс («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) и Окавакс («Санофи Пастер», Франция). Начинать прививать детей можно с 12 месяцев жизни, совмещая вакцинацию против ветряной оспы с прививкой против кори, краснухи и паротита. Вакцинация до 13 лет проводится однократно, после 13 лет – вакциной Варилрикс – двукратно, вакциной Окавакс – однократно. Иммунизация также показана для экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых и не болевших; целесообразно ее проводить в течение первых 72-96 часов после контакта с заболевшим ветряной оспой.

7. Пассивная иммунизация против РС-вирусной инфекции. Респираторная синцитиально-вирусная инфекция (РС-инфекция) занимает особое место среди других респираторных инфекций ввиду высокой частоты и тяжести. Вероятность инфицироваться РС-вирусом на 1-м году жизни – около 50%, в первые 2 года – почти 100%, половина заболевших переносит РС-инфекцию в форме бронхиолита или пневмонии. РС-инфекция особенно опасна для детей в возрасте до 12 нед, недоношенных, больных с хронической патологией, в т.ч. с муковисцидозом, – в этих группах летальность достигает 3-5%. Для профилактики РС-вирусной инфекции используют препарат паливизумаб (Синагис фирмы «Эбботт») – гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС-вируса. Его вводят в/м в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4-5 введений за эпидсезон); для лечения РС-вирусной инфекции не используется.

8. Вакцинация против ротавирусной инфекции. В РФ зарегистрирована вакцина Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США). В состав РотаТек входят живые культуры человеческого и бычьего ротавирусов пяти подтипов: G1, G2, G3, G4 и P1A. Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель. При введении неполной дозы (например, ребенок выплюнул или срыгнул часть дозы) не рекомендуется вводить дополнительную дозу, так как данный режим дозирования не изучался в клинических исследованиях. Оставшиеся дозы следует вводить согласно схеме вакцинации.

9. Схема вакцинации против синегнойной инфекции сейчас находится в разработке.

Вакцинация взрослых

Вакцинация взрослых пациентов с диагнозом «муковисцидоз» проводится вне обострения заболевания, на фоне основной терапии (Табл. 2). В соответствии с Национальным календарем РФ этих пациентов иммунизируют против следующих инфекций:

1. Против дифтерии и столбняка российской вакциной АДС-М (1 раз в 10 лет)
2. Против кори – лиц до 35 лет, ранее не вакцинированных и не болевших, – российской вакциной ЖКВ, однократно
3. Против краснухи – серонегативных женщин репродуктивного возраста – российской или индийской вакцинами, однократно
4. Против гепатита В по схеме 0-1-6 мес. Используются вакцины как российские: Регевак, Комбиотех, так и импортные: Энджерикс В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия), Эувакс (Sanofi Pasteur, Франция).

Также пациентов с муковисцидозом дополнительно вакцинируют против:

1. Пневмококковой инфекции – однократно, с ревакцинацией через 4-5 лет вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur, Франция).
2. Гриппа – ежегодно осенью, до начала эпидсезона инактивированными вакцинами импортного и российского производства (Гриппол, Инфлювак, Ваксигрип и др.).

По эпидемиологическим показаниям проводят вакцинацию против:

1. Гепатита А. Используются отечественная вакцина ГЕП-А-ин-ВАК и импортные вакцины: Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция), Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США), Хаврикс, а также дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия). Вакци-

ну вводят двукратно, с интервалом между дозами 6–60 месяцев.

2. Ветряной оспы – для лиц, не болевших ветряной оспой. При экстренной вакцинации вводится вакцина Варилрикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Бельгия)) или Окавакс (Sanofi Pasteur, Франция) однократно. Целесообразно ее вводить в течение первых 72-96 часов после контакта. У пациентов, принимающих кортикостероиды, количество лимфоцитов перед вакцинацией должно быть более 1200/мм^3 крови.
3. Менингококковой инфекции.
4. Полиомиелита.

Пациентам, которые готовятся к трансплантации, необходимо сделать прививку против ветряной оспы, пневмококковой инфекции и гриппа за месяц до проведения трансплантации [8].

Заключение. Таким образом, дети с муковисцидозом в РФ должны вакцинироваться с помощью 12 вакцин и ежегодно против гриппа. По эпидемиологическим показаниям они могут быть привиты от гепатита А, менингококковой инфекции, ветряной оспы.

Взрослых следует прививать по Национальному календарю от четырех инфекций (дифтерии и столбняка, кори, краснухи, против гепатита В), по эпидемиологическим показаниям проводят вакцинацию против гепатита А, ветряной оспы, менингококковой инфекции, полиомиелита.

Схема вакцинации против синегнойной инфекции и РС-инфекции разрабатывается для всех возрастов. Данных, соответствующих требованиям доказательной медицины по безопасности и эффективности вакцинации при муковисцидозе, нет, и, вероятно, их появление будет в ближайшее время затруднено в связи с недостаточной доказательностью их применения в общей популяции и активного применения в ежедневной практике. Доказательства, полученные при вакцинации детей и взрослых без муковисцидоза, свидетельствуют об их целесообразности и одобрены согласительными документами европейских и американских экспертов.

Таблица 1. Вакцинация больных с муковисцидозом (* – данные по применению у взрослых)

Раздел	**Вакцины (зарегистрированные в РФ на 1 января 2014 г.)**	**Вакцинация**	**Ревакцинация**	**Иммунизация**	**Рекомендации**
Туберкулез	БЦЖ БЦЖ-М	Новорожденные на 3-7 день жизни	7 лет, 14 лет		Согласно Календарю прививок – всем новорожденным
Первая вакцинация против вирусного гепатита В*	Регевак («МТХ», Россия) Комбиотех («Комбиотех», Россия) Энджерикс В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Эувакс (Sanofi Pasteur, Франция) Дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин у детей и взрослых данных возрастных групп по схеме 0-1-6 мес. (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала)* 4 вакцинация –12 мес Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	–	Иммунизация – контактные лица из очагов заболевания, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против гепатита В*	Согласно Календарю прививок
Дифтерия, коклюш, столбняк*	АКДС («Микроген», Россия) Инфанрикс Гекса (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция) АДС-М («Микроген», Россия)* СД (столбняк-дифтерия) АС («Микроген», Россия) Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая («Микроген», Россия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца; при начале вакцинации в 6-12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1-2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев Вакцинация СДАК-вакциной проводится одноразово и рекомендуется для иммунизации детей и взрослых от 11 до 64 лет после второй дозы	Первая ревакцинация в 18 мес. (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки) Вторая ревакцинация – против дифтерии и столбняка – в 6-7 лет Третья ревакцинация – против дифтерии и столбняка в 14 лет Ревакцинация после 18 лет против дифтерии и столбняка – каждые 10 лет*		Согласно Календарю прививок

Полиомиелит	Оральная полиовакцина (ОПВ) Инактивированные (ИПВ): Полиорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Комбинированная пятикомпонентная вакцина Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция) Шестикомпонентная вакцина Инфанрикс Гекса (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца – 2 дозы ИПВ, 3-5 доз – ОПВ (см. Календарь)	Первая ревакцинация в 18 мес. (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки) Вторая ревакцинация – 20 мес Третья ревакцинация – в 14 лет	Контактные лица из очагов заболевания Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках* Дети с 3 до 18 лет – однократно Дети, прибывшие из эндемичных по полиомиелиту стран (территорий), – с 3 до 18 лет однократно (привитые) и трехкратно (при отсутствии сведений о прививках) Лица, контактировавшие с прибывшими из эндемичных мест, – однократно, с 3 месяцев жизни и без ограничения возраста*	Согласно Календарю прививок
Гемофильная инфекция типа b	Акт-Хиб (Sanofi Pasteur, Франция) Хиберикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Комбинированная вакцина Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция). Инфанрикс-Гекса (GSK, Бельгия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца 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	В 18 мес. (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки)		Согласно Календарю прививок Рекомендована всеми консенсусами
Корь*	ЖКВ*, ЖКВ + ЖПВ («Микроген», Россия) Вакцина Приорикс против кори, паротита, краснухи живая культуральная (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцинация в 12 мес	6 лет	Иммунизация против кори детей в возрасте 15-17 лет включительно и взрослых в возрасте до 35 лет,* не привитых ранее, не имеющих сведений о прививках против кори и не болевших корью ранее, проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин двукратно с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками Лица, привитые ранее однократно, подлежат проведению однократной иммунизации с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками По эпидемиологическим показаниям: Контактные лица Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках – однократно без ограничения возраста*	Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02

Краснуха*	Приорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Вакцина против краснухи живая аттенуированная (Индия) Рудивакс (Sanofi Pasteur, Франция)	Вакцинация в 12 мес	6 лет Иммунизация детей от 1 года до 18 лет, не болевших, не привитых, привитых однократно против краснухи, и девушек от 18 до 25 лет, не болевших, не привитых ранее*		Согласно Календарю прививок
Эпидемический паротит	ЖПВ («Микроген», Россия) Приорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцинация в 12 мес	6 лет	Контактные лица из очагов заболевания Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках*	Согласно Календарю прививок
Пневмококковая инфекция*	Пневмо-23 (Sanofi Pasteur, Франция), Превенар (Pfiser, США) Синфлорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ): трехкратное введение в возрасте 2, 4 и 15 месяцев Детям в возрасте 12-24 месяцев, ранее не вакцинированным, вводят 1-2 дозы ПКВ, в возрасте 24-59 месяцев – 1 дозу, а дети с имеющимися заболеваниями или состояниями, повышающими риск развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, должны получать 2 дозы ПКВ Полисахаридная вакцина Пневмо-23 применяется у детей только с 2-летнего возраста однократно	После ПКВ с 2-летнего возраста используется полисахаридная вакцина Пневмо-23 (ППВ-23), затем повторно через 4-5 лет при наличии факторов риска*		Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 Morbidity and Mortality Weekly Report Supplement / Vol. 62, February 1, 2013 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* Рекомендована всеми консенсусами по вакцинации больных МВ
Грипп*	Ваксигрип (Sanofi Pasteur, Франция), Инфлювак (Abbott Biologicals, B.V., Нидерланды) Агриппал (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co.KG, Италия) Бегривак (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co.KG, Ирландия) Гриппол+ («Микроген», Россия) Инфлексал (Janssen Gohnson & Gohnson, США) Флюорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Дети с 6 месяцев, учащиеся 1-11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); лица старше 60 лет*			Рекомендована инструкциями по применению вакцин, консенсусами большинства стран для больных муковисцидозом Методические указания МУ 3.3.1.1123-02

Гепатит А	Альгавак М (РФ)* Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция)* Аваксим 80 (Sanofi Pasteur, Франция) Аваксим 160 (Sanofi Pasteur, Франция)* Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США)* Хаврикс 720 (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Хаврикс 1440 (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)* ГЕП-А-ин-ВАК («Вектор-Би-Альгам», Россия) Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция) Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США) Дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцину вводят двукратно, начиная с 1-го года жизни, с интервалом между дозами 6-60 месяцев. Вакцинация может применяться для купирования вспышек гепатита А в коллективах		Лица, подверженные профессиональному риску Лица, выезжающие в неблагополучные регионы страны Контактные в очагах гепатита А	Рекомендована по показаниям
Менингококковая инфекция .	Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая («Микроген», Россия) Менцевакс ACWY (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Полисахаридная менингококковая вакцина Менинго А + С (Sanofi Pasteur, Франция) Менактра ACWY – конъюгированная (Sanofi Pasteur, Франция)	Вакцинируют детей с 2-летнего возраста, однократно Вакцинация с 9-месячного возраста двукратно, в 2-55 лет – однократно	Ревакцинация каждые 3-5 лет	.	Рекомендована консенсусами по вакцинации больных МВ (решение принимается индивидуально) В очагах менингококковой инфекции серогрупп А или С* В эндемичных регионах*
Ветряная оспа	Вакцина Варилрикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Варивакс (Merck Sharp & Dohme B.V., США)	Для лиц, не болевших ветряной оспой. Вакцина вводится двукратно с интервалом между введениями 6-10 недель		Иммунизация также показана для экстренной профилактики ветряной оспы контактных лиц, не привитых и не болевших; целесообразно проводить ее в течение первых 96 часов от контакта	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям
Респираторная синцитиально-вирусная инфекция	Паливизумаб (Синагис) (Abbott Laboratories Limited, произведено Boeringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) гуманизированные моноклональные антитела IgG1K	Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, вводимых с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ. Первая инъекция должна вводиться до начала подъема заболеваемости			Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям в группах риска
Ротавирусная инфекция	Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США)	Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель.	Ротавирусная инфекция	Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США)	Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель.

Таблица 2. Вакцинация взрослых больных с муковисцидозом

Раздел	**Рекомендации**
Туберкулез	Согласно Календарю прививок – всем новорожденным
Первая вакцинация против вирусного гепатита В	Согласно Календарю прививок
Дифтерия, коклюш, столбняк	Согласно Календарю прививок
Полиомиелит	Согласно Календарю прививок
Гемофильная инфекция типа b	Согласно Календарю прививок Рекомендована всеми консенсусами
Корь	Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Краснуха	Согласно Календарю прививок
Эпидемический паротит	Согласно Календарю прививок
Пневмококковая вакцинация	Согласно Календарю прививок
Грипп	Рекомендована инструкциями по применению вакцин, консенсусами большинства стран для больных муковисцидозом. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Гепатит А	Рекомендована по показаниям
Менингококковая инфекция	Рекомендована консенсусами по вакцинации больных МВ. Вопрос решается индивидуально В очагах менингококковой инфекции серогрупп А или С В эндемичных регионах
Ветряная оспа	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям
Респираторая синцитиально-вирусная инфекция	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям в группах риска

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 года «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Приложение № 1.
2. Кондратьева Е.И., Никонова В.С. Иммунизация больных муковисцидозом. Pediatriya named after GN Speransky. 2014; 93 (4): 94-106.
3. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoope C, Langf AB, Van Dammeg P, Daba I, Bush A. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. J of Cystic Fibrosis. 2005; 4(2):77-87.
4. Ежлова Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: Методические рекомендации. Вакцинация. 2011; 2: 36-47.
5. Pneumococcal. Green Book. 2013; 25 (5): 295-314.
6. Kobayashi M, Bennett N, Gierke R. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2015; 64 (34): 944-7.
7. Burgess L, Southern K. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. Каталог мед. электрон. ресурсов. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008865.pub3/abstract (дата обращения: 03.08.2016).
8. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.: ООО «АТМО», 2016: 87-91.
9. Ong E, Bilton D, Abbott J, Webb A, McCartney R, Caul E. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. BMJ: British Medical Journal. 1991; 303 (7): 6557-6802.
10. Gross P, Denning C, Gaerlan P, Bonelli J, Bernius M, Dran S, Monk G, Vassallo M, Quinnan G, Levandowski R, Cataruozolo P, Wallenstein S. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. 1996; 14(13): 1280-1284.
11. Dharmaraj P, Tan A, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. The Cochrane Library. 2000.
12. Каширская Н.Ю., Дащинская О.В., Капустина Т.Ю., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И. Опыт применения вакцины Инфлювак у детей с муковисцидозом. Фарматека. Инфекционные болезни. Пульмонология. 2003; 13: 74-77.
13. Рыжов А.А. Вакцины PNEUMO-23 и Act-HIB в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2004.
14. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b: Методические рекомендации МР 3.3.1.0001-10. М., 2010.
15. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper, weekly epidemiological record. WHO. 2013; 39 (88): 413-28.
16. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. Human vaccines & immunotherapeutics. 2016; 1-5.

8. Трансплантация при муковисцидозе

В настоящее время трансплантация жизненно важных органов от донора-трупа или живого родственного донора является единственной реальной альтернативой в лечении терминальных стадий многих хронических заболеваний, в том числе и муковисцидоза (МВ). Несмотря на то что МВ характеризуется мультиорганным поражением, наиболее часто пациенты с МВ становятся реципиентами трансплантации легких и печени.

8.1. Трансплантация легких

МВ является третьим из основных нозологических показаний к трансплантации легких (после ХОБЛ и легочного фиброза), так как пациенты с МВ составляют до 25% от всех реципиентов с наличием трансплантированных легких [1]. А среди детей и подростков, нуждающихся в трансплантации легких, МВ является основным заболеванием (до 65%) [2].

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, реципиенты с МВ демонстрируют наилучшие показатели как ранней, так и поздней выживаемости после трансплантации легких, что в первую очередь обусловлено более молодым возрастом пациентов. Медиана выживаемости пациентов с МВ после трансплантации легких достигает 9 лет, а у тех, кто пережил первый посттрансплантационный год, – 11,7 года. Более длительное выживание, как и у реципиентов других нозологических групп, ограничено высоким риском инфекционных заболеваний пересаженных легких и развитием хронической дисфункции легочных трансплантатов, которая развивается почти у половины реципиентов в течение 5 лет после операции [3].

Результаты педиатрической трансплантации легких у пациентов с МВ в целом соответствуют результатам во взрослой популяции реципиентов [4].

В Российской Федерации к настоящему времени накоплен опыт менее чем 20 операций по трансплантации легких у пациентов с МВ с удовлетворительными показателями ранней выживаемости (умер 1 пациент). Максимальный срок наблюдения за пациентом составляет 4,5 года. Также имеется опыт одной успешной трансплантации легких ребенку 13 лет с МВ и опыт нескольких операций по трансплантации легких у пациентов с МВ и хроническим инфицированием *B. cepacia*.

Показания к трансплантации легких при МВ

Трансплантация легких показана пациентам с терминальным поражением легких, обусловленным МВ, которые имеют тяжелую дыхательную недостаточность, выраженные функциональные ограничения (3-4-й функциональный класс по NYHA) и риск смерти которых в течение ближайших 2 лет превышает 50%.

Однако следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения о достоверных прогностических факторах смертности у таких пациентов. Наиболее значимым в этом отношении является оценка динамики показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, FEV1) [5], однако значение также имеют возраст пациентов, нутритивный статус, микробиологический мониторинг мокроты, количество госпитализаций по поводу обострений инфекционного процесса и/или частота амбулаторных курсов внутривенной антибактериальной терапии [6], наличие гиперкапнии по данным газового анализа артериальной крови и/или потребность в неинвазивной вентиляции легких [7], оценка толерантности к физической нагрузке и наличие легочной гипертензиии [8, 9, 10, 11].

Показаниями к направлению пациента с МВ в трансплантационный центр для решения вопроса о необходимости трансплантации легких являются:

- снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, FEV1) до 30% от расчетного и менее;
- быстрое снижение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду, несмотря на проводимую в полном объеме медикаментозную терапию, с наличием инфицирования дыхательных путей нетуберкулезными микобактериями (в особенности *Mycobacterium abscessus*) или *Burkholderia cepacia complex* и/или наличием сахарного диабета;

- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 400 метров;
- развитие легочной гипертензии в отсутствие гипоксемической дыхательной недостаточности;
- ухудшение общеклинического состояния пациента за счет учащения эпизодов обострения заболевания, ассоциированных с любым из следующих состояний:
  - острая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной вентиляции легких;
  - повышение антибиотикорезистентности или неудовлетворительное восстановление общеклинического состояния после очередного обострения заболевания;
  - ухудшение нутритивного статуса, несмотря на применение дополнительного энтерального питания;
  - пневмоторакс;
  - жизнеугрожающее кровохарканье, несмотря на проведение эмболизации бронхиальных артерий.

Показаниями к включению пациента с диагнозом «муковисицидоз» и поражением легких в лист ожидания являются:

- хроническая дыхательная недостаточность:
  - изолированная гипоксемическая форма (парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт.ст.);
  - гиперкапническая форма (парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови более 50 мм рт.ст.);
- длительная (амбулаторная) неинвазивная вентиляция легких;
- легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт.ст. по данным эхокардиографического исследования или среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых камер сердца);
- частые госпитализации для лечения обострения заболевания;
- быстрое снижение показателей функции внешнего дыхания;
- выраженное ограничение функционального класса (4-й класс по NYHA).

Особые группы пациентов с муковисцидозом

Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезная микобактериальная инфекция (например, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium avium complex*) у пациентов с муковисцидозом встречается нечасто (не более чем у 10-12% пациентов), однако эти возбудители играют важную роль в ускорении нарушения функции легких [12], а также могут обусловливать тяжелые инфекционные осложнения в послеоперационном периоде после трансплантации легких.

В отношении пациентов с муковисцидозом, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, целесообразно придерживаться следующих рекомендаций, основанных на исследованиях отдельных случаев и небольших сериях наблюдений:

- все пациенты с муковисцидозом, которые рассматриваются в качестве потенциальных реципиентов трансплантации легких, должны быть обследованы на нетуберкулезный микобактериоз;
- реципиентам трансплантации легких с муковисицидозом, у которых был диагностирован нетуберкулезный микобактериоз, этиотропное лечение должно быть начато до трансплантации в соответствии с данными микробиологического исследования и существующими рекомендациями по лечению нетуберкулезной микобактериальной инфекции;
- лечение нетуберкулезного микобактериоза у реципиентов трансплантации легких должно проводиться под наблюдением или при участии специалистов, имеющих опыт лечения нетуберкулезной микобактериальной инфекции;
- прогрессирование легочного или внелегочного нетуберкулезного микобактериоза, несмотря на проводимое этиотропное лечение, или невозможность обеспечить адекватную этиотропную терапию нетуберкулезного микобактериоза являются абсолютным противопоказанием к трансплантации легких.

Инфицирование *Burkholderia cepacia complex (BCC)*

Пациенты с муковисцидозом, инфицированные *Burkholderia cepacia complex (BCC)*, демонстрируют быстро прогрессирующее нарушение легочной функции [13], а также достоверно худшие результаты выживаемости после трансплантации легких в сравнении с пациентами, не имеющими этой инфекции. *Burkholderia cepacia complex* – это группа 17-ти фенотипически одинаковых видов микроорганизмов (геномовары), из которых наибольшую опасность с точки зрения влияния на выживаемость после трансплантации легких представляет *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III) [14, 15, 16].

В отношении пациентов с муковисцидозом, инфицированных *Burkholderia cepacia complex* (BCC), целесообразно придерживаться следующих рекомендаций:

- все пациенты с муковисцидозом, которые рассматриваются в качестве потенциальных реципиентов трансплантации легких, должны быть обследованы на инфекцию *Burkholderia cepacia complex* (BCC);
- при выявлении инфекции *Burkholderia cepacia complex* (BCC) целесообразно определение геномовара возбудителя для исключения *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III);
- учитывая высокий риск рецидива инфекции *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III) после трансплантации легких, что связано с 70-100%-ной летальностью, выполнение трансплантации легких таким пациентам показано только в тех трансплантационных центрах, которые имеют соответствующий клинический опыт или научно-практические программы по разработке новых методов лечения *Burkholderia cepacia complex*-инфекции. При этом пациенты должны быть обязательно информированы о рисках трансплантации легких в подобных условиях.

Подготовка к трансплантации легких при МВ

Перед направлением пациента с МВ в трансплантационный центр необходимо убедиться в отсутствии у него абсолютных противопоказаний к трансплантации, а именно:

1. Наличие или анамнез (менее 5 лет наблюдения и ремиссии заболевания после адекватной специфической терапии) злокачественных онкологических заболеваний.
2. Наличие тяжелого, некурабельного заболевания или дисфункции другого жизненно важного органа или системы органов (сердце, печень, почки или центральная нервная система).
3. Острый период заболевания или состояния, сопровождающийся нестабильностью витальных функций организма, (например, сепсис, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и т.п.), за исключением изолированной дыхательной недостаточности.
4. Наличие некорректируемого нарушения системы гемостаза.
5. Наличие активного туберкулеза любой локализации.
6. Наличие подтвержденных психических расстройств.
7. Наличие в анамнезе повторяющихся и/или длительных периодов несоблюдения медицинских предписаний (документированные данные), сопряженных с риском для собственного здоровья и жизни.
8. Отсутствие адекватной или надежной социальной поддержки.
9. Наличие синдрома зависимости от психоактивных веществ, алкоголя и/или табака (документированный отказ не менее 6 месяцев).

При направлении пациента в трансплантационный центр для решения вопроса о трансплантации легких целесообразно подготовить документы и выполнить следующие исследования:

1. Подробный анамнез с указанием временных интервалов начала оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких, скорости снижения показателей функции внешнего дыхания (не менее чем за 6-месячный интервал), частоты обострений заболевания за последний год с указанием примененных эффективных схем противомикробной терапии.
2. Последние данные микробиологического исследования мокроты и мазка из носа с данными антибиотикочувствительности.
3. Ультразвуковое исследование сердца с измерением давления в легочной артерии – для исключения легочной гипертензии.

4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – для исключения портальной гипертензии.
5. Компьютерная томография легких и придаточных пазух носа (не более 6-месячной давности).
6. Консультация (и лечение при необходимости) стоматолога – на предмет санации полости рта.
7. Консультация (и лечение при необходимости) гинеколога – на предмет исключения инфекционной и онкологической патологии.
8. Ультразвуковое исследование подвздошных и бедренных сосудов – для исключения патологии, препятствующей проведению канюль ЭКМО.

Белково-энергетическая недостаточность и истощение очень часто сопутствуют терминальному поражению легких при МВ в связи с наличием у этих пациентов патологии поджелудочной железы, хроническим инфекционным процессом в легких, повышенной работой дыхательной мускулатуры и частым наличием нарушения толерантности к глюкозе. При этом доказано, что низкий индекс массы тела (менее 17 кг/м^2) является независимым фактором неблагоприятного прогноза у реципиентов легких как в период нахождения в листе ожидания, так и в послеоперационный период [17]. Таким образом, пациентам с низким индексом массы тела рекомендовано проведение любых мероприятий по коррекции белково-энергетического дефицита, в том числе путем проведения дополнительного энтерального питания через назогастральный зонд или пункционную гастростомическую трубку [18].

Лист ожидания трансплантации легких

При наличии показаний к трансплантации легких (см. выше) пациент включается в лист ожидания, что оформляется документально в соответствии с действующим законодательством.

Во время нахождения пациента в листе ожидания регулярно проводится контроль его клинического состояния:

- каждые 3 месяца для пациентов низкого риска смерти;
- каждые 1-2 месяца для пациентов высокого риска смерти;
- каждые 2 недели для пациентов крайне высокого риска смерти.

Во время регулярных обследований пациентов, находящихся в листе ожидания, выполняются объективный осмотр, общеклинические лабораторные анализы, инструментальные и дополнительные исследования по показаниям. В ходе динамического регулярного наблюдения реципиентов в листе ожидания особое внимание необходимо уделять признакам и маркерам прогрессирования дыхательной и/или сердечной недостаточности, изменениям нутритивного статуса, динамике изменения функционального состояния и толерантности к физическим нагрузкам, психоэмоциональному состоянию пациента. Кратность выполнения тех или иных исследований для пациентов в листе ожидания трансплантации легких представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Частота контроля лабораторно-инструментальных методов обследования реципиентов в листе ожидания трансплантации легких

Исследования		**Частота**
Лабораторные	Общеклинические анализы крови	Не реже 1 раза в 3 месяца
	Газы артериальной крови	Не реже 1 раза в 6 месяцев
	HLA-типирование	Не реже 1 раза в год
	Микробиологическое исследование мокроты	Не реже 1 раза в 6 месяцев
Инструментальные	ЭКГ, рентгенография ОГК	Не реже 1 раза в год
	Эхо-КГ	Не реже 1 раза в год
	КТ ОГК	Не реже 1 раза в год
	УЗИ органов брюшной полости	Не реже 1 раза в год

Консультации	Осмотр стоматологом	Не реже 1 раза в год
	Осмотр гинекологом	Не реже 1 раза в год
	Консультация в ПТД	Не реже 1 раза в 2 года

Наблюдение после трансплантации

Пациенты с МВ после трансплантации легких должны находиться под наблюдением специалиста-трансплантолога для контроля за состоянием пересаженного органа и под наблюдением специалиста по МВ с целью коррекции МВ-ассоциированных состояний, многие из которых могут манифестировать под влиянием посттрансплантационных факторов (как, например, сахарный диабет на фоне терапии глюкокортикоидными гормонами, входящими в протокол иммуносупрессивной терапии).

Литература

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant 2015 Oct 10;34(10):1264-77.
2. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report – 2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 989-997.
3. Lars H. Lund, Leah B. Edwards, Anne I. Dipchand et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report. 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Vol 35, No 10, October 2016: 1170-1184.
4. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Lung and Heart Lung Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 10, October 2016: 1185-1195.
5. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. Chest 2004;126:412-9.
6. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002;166: 1550-5.
7. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. Pediatr Transplant 2001;5:339-42.
8. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1997;16: 313-9.
9. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2008;27:729-34.
10. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:682-9.
11. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. J Cardiovasc Surg 2012;53:817-20. 45.
12. Esther CR, Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010;9:117-23.
13. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet; 2009 May 30;373(9678):1891-904.
14. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia complex*. J Heart Lung Transplant 2003;22:954-8.
15. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia complex* genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. Lancet 2001;358:1780-1.
16. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia complex* infection: a single-center experience. J Heart Lung Transplant 2010;29:1395-404.
17. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 288-296.
18. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic. Gut 1999;44(1):87-90.

8.2. Трансплантация печени

В течение последних 25 лет трансплантация печени зарекомендовала себя в качестве надежного метода лечения как детей, так и взрослых. С декабря 2004 г. в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова выполнено 230 трансплантаций трупной печени 222 реципиентам, среди них 12 (5,5%) детей в возрасте до 18 лет, получивших как разделенный трансплантат, так и целый орган.

В ФНЦТИО – наибольший в России опыт родственной трансплантации печени и одна из самых больших в мире программ трансплантации детям раннего возраста. С 2008 г. в Центре выполнено 346 трансплантаций от живого родственного донора (290 – левый латеральный сектор (в том числе 3 в сочетании с почкой), 13 – левая доля печени (в том числе 1 в сочетании с почкой), 43 – правая доля печени (в том числе 3 с почкой)). Показания к трансплантации включали терминальную фазу диффузных болезней печени, фульминантную печеночную недостаточность и новообразования печени [1].

Отдельное внимание уделяется подготовке больных к трансплантации печени от несовместимого по группе крови донора. За исследуемый период выполнено 57 АВ0-несовместимых трансплантаций [2].

Актуариальная выживаемость трансплантатов и реципиентов при трансплантации печени приведена на Рисунке. Кривые выживаемости показывают, что основные потери как больных, так и трансплантатов приходятся на первый месяц после операции.

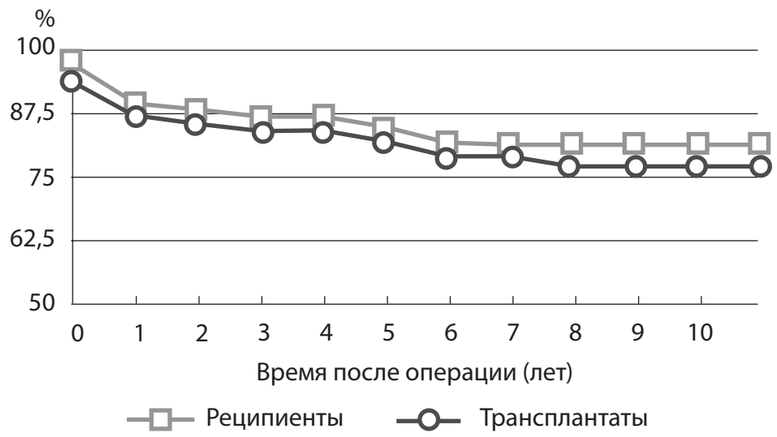


Рис. Актуариальная выживаемость трансплантатов и реципиентов печени

В раннем послеоперационном периоде основной причиной смерти при трансплантации трупной печени явилось отсутствие начальной функции трансплантата, при трансплантации печени детям раннего возраста – инфекционные осложнения [1].

Среди прооперированных пациентов у 5-ти цирроз печени развился на фоне течения муковисцидоза, при этом 2 пациентам проведена трансплантация части печени от живого родственного донора,

3 пациентам – от посмертного донора. Возраст пациентов на момент проведения оперативного вмешательства составил от 9 до 22 лет (средний возраст 14,2±4,8 года). Все пациенты на момент проведения оперативного вмешательства демонстрировали клиническую картину поражения печени. У 100% больных был выявлен синдром портальной гипертензии (расширение воротной и селезеночной вен, ВРВП 2-3-й степени, спленомегалия, у 2 больных – в сочетании с отечно-асцитическим синдромом; диагностирована двухростковая цитопения на фоне гиперспленизма. Постановка в лист ожидания, а также оперативное вмешательство осуществлялись на фоне стабильного течения бронхолегочного процесса. У 4 пациентов на момент проведения ОТП отсутствовали признаки дыхательной недостаточности, по данным спирометрии вентиляционных нарушений выявлено не было; у 1 пациента диагностированы признаки дыхательной недостаточности I степени. При посевах мокроты присутствовал хронический высев *S. aureus*, у 80% больных – интермиттирующий высев *P. aeruginosa*. Срок наблюдения в послеоперационном периоде составил от 5 месяцев до 6 лет. Проведение оперативного вмешательства осуществлялось на фоне стабильного течения бронхолегочного процесса при отсутствии признаков тяжелой дыхательной недостаточности. У всех пациентов на протяжении амбулаторного наблюдения сохранялась удовлетворительная функция печеночного трансплантата [3].

Мировой опыт трансплантации печени при муковисцидозе

По данным ряда исследователей, частота встречаемости заболеваний печени при муковисцидозе находится в пределах от 27 до 35%. Примерно у 5–10% пациентов с муковисцидозом в течение первого десятилетия жизни развивается цирроз печени [4–6]. Цирроз печени остается наиболее значимой нелегочной причиной смерти, что составляет 2,5% от общей смертности больных муковисцидозом [4]. По данным опроса среди европейских центров муковисцидоза и центров трансплантации, проведенного в целях получения информации о текущей практике и результатах трансплантации печени у больных муковисцидозом, в большинстве случаев трансплантация была выполнена до развития терминальной стадии заболевания печени [7].

По данным Stonebraker et al., в результате ретроспективного анализа данных нескольких клинических центров США, Канады, Франции и Австралии, проведенного в 2016 г. и включившего 561 пациента с муковисцидозом, у 16% (N=91) потребовалось проведение трансплантации печени в связи с развитием цирроза печени, сопровождающегося прогрессированием портальной гипертензии, средний возраст на момент проведения трансплантации составлял 13,9 года. Спленомегалия той или иной степени обнаружена у 99% пациентов, варикозное расширение вен пищевода – у 71% пациентов, тромбоцитопения – у 70%. Более выраженная степень снижения уровня тромбоцитов наблюдалась в группе пациентов, которым впоследствии была проведена трансплантация печени, в сравнении с группой без трансплантации печени ($78x10^9$/л и $113x10^9$/л соответственно, P<0,0001). В данном исследовании уровень печеночных трансаминаз у большинства пациентов был близок к нормальному [8].

Показанием к проведению трансплантации печени при муковисцидозе являлся цирроз печени, ведущим императивным показанием к проведению ОТП у больных муковисцидозом было прогрессирование синдрома портальной гипертензии [3, 4, 9–11]. Проведение трансплантации печени до ухудшения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Проведение ранней трансплантации печени приводит к стабилизации, а в некоторых случаях к улучшению функции легких после операции [12–14].

Факторы, оказывающие влияние на оценку оптимальных сроков проведения трансплантации печени [4, 13–15]:

- Степень варикозного расширения вен пищевода
- Наличие в анамнезе эпизодов желудочно-кишечного кровотечения
- Бактериологический диагноз
- Степень поражения легких, прогрессирование ухудшения функции легких (ОФВ1/ФЖЕЛ <50%), рецидивирующие респираторные мультирезистентные бактериальные инфекции
- Степень тромбоцитопении, лейкопении
- Степень нарушения белково-синтетической функции печени, наличие коагулопатии

- Уровень цитолиза и холестаза
- Гепатопульмональный синдром
- Артериальная легочная гипертензия
- Наличие потенциального родственного донора части печени, соотношение анатомических особенностей донора и реципиента
- Прогрессирование ухудшения нутритивного статуса

Факторы, являющиеся показанием к направлению в трансплантационный центр для наблюдения:

- Цитолиз и/или холестаз в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин)
- Снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов в крови ниже возрастной нормы
- Изменения при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (изменение эхогенности и размеров печени, увеличение размеров селезенки, признаки портальной гипертензии)
- Наличие ВРВП по данным ЭГДС
- Наличие коагулопатии, диспротеинемии

Периодичность наблюдения в трансплантационном центре до трансплантации печени:

- При умеренном поражении печени (фиброз печени, начальные признаки портальной гипертензии, нет цитопении, нет цитолиза, нет холестаза) – 1 раз в 6 месяцев
- При выраженном поражении печени (цирроз печени, портальная гипертензия, цитопения, ВРВП) – 1 раз в 3 месяца

Подготовка к трансплантации печени [16]

Лабораторные исследования:

1. Биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа)
2. Определение уровня альфа-фетопротеина
3. Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)
4. Коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ)
5. Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови
6. Определение группы крови и резус-фактора
7. Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК цитомегаловируса, ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр)
8. Реакция Вассермана
9. Бактериологическое исследование: посев мокроты, крови, кала, мочи, мазка из зева на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам
10. Иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственным донором (при родственной трансплантации)
11. Анализ мочи с микроскопией осадка

Дополнительные лабораторные исследования по показаниям:

1. Исследование естественных и иммунных группоспецифических антител, когда рассматривается возможность трансплантации от АВ0-несовместимого донора
2. Определение уровня органических кислот и аминокислот
3. Определение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови
4. Определение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах
5. Исследование концентрации сукцинилацетона в моче
6. Генетическое обследование на предмет дефицита альфа-1-антитрипсина, прогрессирующего

семейного внутрипеченочного холестаза, галактоземии

Обязательные инструментальные исследования:

1. УЗИ органов брюшной полости, почек
2. Рентгенография органов грудной клетки
3. Эзофагогастродуоденоскопия
4. Эхо-КГ, ЭКГ
5. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
6. МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием
7. МСКТ органов грудной полости

Обязательные консультации специалистов:

1. Осмотр неврологом
2. Осмотр анестезиологом
3. Осмотр пульмонологом

Дополнительные консультации проводятся при необходимости: ЛОР-врач, стоматолог, окулист, психолог, кардиолог, кардиохирург, уролог, генетик, гастроэнтеролог.

Виды трансплантации печени

При выявлении у ребенка показаний к проведению трансплантации печени в первую очередь рассматривается возможность проведения трансплантации части печени от живого родственного донора. В тех случаях, когда проведение родственной трансплантации печени невозможно, пациент вносится в лист ожидания печени от посмертного донора. Срок нахождения в листе ожидания зависит от совокупности факторов, включающих степень тяжести состояния, оценку по шкале PELD (для детей до 12 лет) или MELD (для пациентов старше 12 лет), группу крови, соотношение анатомических особенностей реципиента и потенциального посмертного донора.

Периодичность наблюдения в трансплантационном центре после трансплантации печени, необходимая для своевременной и адекватной оценки функции трансплантата, коррекции иммуносупрессивной терапии:

- До года после трансплантации печени: 1 раз в месяц, при необходимости чаще.
- Более года после трансплантации печени: 1 раз в 3 месяца, при необходимости чаще.

Литература

1. Готье С.В. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 2. С. 93–95.
2. Tsirulnikova I.E. et al. AB0-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Small Children: the Russian Experience. Transplantation // 2016. Vol. 100. № 5S, P. S202.
3. Маломуж О.И. и др. Цирроз печени у больных муковисцидозом: показания и результаты трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18. С. 84.
4. Debray D. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. 2011. Vol. 10. P. S29–S36.
5. Colombo C. et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome // Hepatology. 2002. Vol. 36, № 6. P. 1374–1382.
6. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis // Hepatology. 1999. Vol. 30, № 5. P. 1151–1158.
7. Melzi M.L. et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry // Transpl. Int. 2006. Vol. 19, № 9. P. 726–731.
8. Stonebraker J.R. et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016.
9. Debray D. et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension // J. Hepatol. 1999. Vol. 31, № 1. P. 77–83.
10. Gooding I. et al. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation // Liver Transpl. 2005. Vol. 11, № 12. P. 1522–1526.
11. Elborn J.S. Cystic fibrosis // Lancet. 2016. Vol. 388, № 10059. P. 2519–2531.
12. Fridell J.A. et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38, № 8. P. 1152–1156.
13. Noble-Jamieson G. et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis // J. R. Soc. Med. 1996. Vol. 89. Suppl. 27. P. 31.
14. Milkiewicz P. et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 17, № 2. P. 208–213.
15. Couetil J.P.A. et al. Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children // Transpl. Int. 1997. Vol. 10, № 1. P. 33–39.
16. Жилкин И.В. Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени [Рукопись]: Дис. … канд. мед. наук: 24.01.14 – Трансплантология и искусственные органы. – М., 2016. – 117 с.

9. Организация медицинской помощи больным муковисцидозом. Центр муковисцидоза

Европейское общество по кистозному фиброзу [1-8], обобщая опыт оказания помощи больным муковисцидозом (МВ), констатирует следующее. Структуры педиатрического и взрослого центров имеют много общих характеристик. Однако, поскольку здоровье детей и подростков продолжает улучшаться, основная роль педиатрической помощи заключается в оказании амбулаторной помощи пациентам и профилактике прогрессирования болезни. Смертность при МВ наблюдается в основном у взрослых. Служба помощи взрослым должна учитывать возросшие требования к стационарному обеспечению лечения, но при этом обеспечивать потребности в амбулаторном обслуживании пациентов. В РФ исторически акцент медицинской помощи больным МВ был сделан на стационарную службу. Однако современные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза, опыт работы зарубежных центров и оказания помощи пациентам в Московском регионе демонстрируют необходимость организации качественной амбулаторной помощи [8-13].

9.1. Организация оказания помощи больным муковисцидозом

Оказание медицинской помощи больным МВ в России строится в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 32.
К видам медицинской помощи, согласно Закону, отнесены:
1. Первичная медико-санитарная помощь.
Оказывается по месту жительства пациента участковым врачом-педиатром (терапевтом)
Задачи: контроль за общим состоянием здоровья, своевременное направление в региональный или федеральный центр, на госпитализацию, подготовка к МСЭ. Выписка рецептов и направлений. Связь со специалистами регионального или Федерального центра. Организация дневного стационара, стационара на дому.
2. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь.
Оказывается в специализированном Центре муковисцидоза, как самостоятельной единице, на базе многопрофильного стационара с консультативно-диагностическим центром (КДЦ)/поликлиникой или на базе КДЦ с дневным стационаром.
Региональный центр МВ
Функции: контроль за состоянием здоровья, диагностика и терапия клинических проявлений заболевания, профилактика осложнений, своевременное направление в Федеральный центр. Выписка рекомендаций, направлений. Ежегодный анализ состояния здоровья. Подготовка выписки для получения инвалидности и ее продления. Связь со специалистами Федерального центра. Организация дневного стационара, стационара на дому. Связь со стационаром, где выделены боксы для больных или организовано отделение. Ведение регионального регистра.
Федеральное лечебное учреждение
Функции: контроль за состоянием здоровья, диагностика и терапия проявлений заболевания, профилактика, диагностика и лечение осложнений. Выписка рекомендаций, направлений. Ежегодный анализ состояния здоровья. Подготовка выписки для получения инвалидности и ее продления. Помощь оказывается в амбулаторных или стационарных условиях в зависимости от состояния больного. Связь со стационарами, где выделены индивидуальные палаты или боксы для больных. Организация дневного стационара, стационара на дому.
Федеральные учреждения совместно с региональными центрами занимаются разработкой новых технологий терапии и диагностики МВ, ведением регистра, консультированием региональных центров, координированием их деятельности, взаимодействием с МЗ РФ.
3. Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь.
Врачи ССП должны быть информированы об особенностях неотложных состояний при МВ и маршрутизации пациентов с МВ, или должны быть организованы специальные бригады.

4. Паллиативная медицинская помощь. Для пациентов с тяжелым течением должны быть организованы условия по уходу и психологическая поддержка.
Условия оказания медицинской помощи
1. Вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной медицинской, помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации).
2. Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника. Амбулаторная помощь оказывается врачом-педиатром/терапевтом по месту жительства в поликлинике и на дому. Пациенты регулярно посещают амбулаторный центр МВ с целью динамического наблюдения согласно стандарту (http://www.medicalib.ru/standards/mukoviscidoz) специалистами по муковисцидозу.
3. В дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения). Является предпочтительным при постановке диагноза, при проведении плановой внутривенной терапии.
4. Стационарно – в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение. Используется при обострении заболевания, при экстренных и плановых госпитализациях при отсутствии дневного стационара. Стационарная помощь, оказывается в отделениях педиатрии, терапии, пульмонологии или инфекционном, гастроэнтерологии – при условии размещения одного больного МВ в боксе с туалетом и умывальником (душем). Консультации пациентов проводятся специалистами по муковисцидозу.
При отсутствии Центра МВ помощь в стационарах/поликлиниках осуществляется специалистами, в функциональные обязанности которых входит наблюдение больных МВ. Для этого должны быть разработаны протоколы по оказанию помощи и назначены лица, ответственные за лечение, поддерживающие связь с региональным или федеральным центром.

Формы оказания медицинской помощи
1. Экстренная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента (при наличии легочных и внелегочных осложнений или их декомпенсации).
2. Неотложная – медицинская помощь, оказывается при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении МВ без явных признаков угрозы жизни пациента. Стационар, где есть центр МВ (стационарное отделение) или выделены боксированные палаты, где консультирует специалист по муковисцидозу.
3. Плановая – медицинская помощь оказывается при проведении профилактических мероприятий при МВ, не сопровождающихся угрозой для жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью (плановая внутривенная терапия, при определенных условиях ежегодное обследование и лечение).
В каждом регионе должна быть разработана маршрутизация пациентов с МВ при оказании медицинской помощи в зависимости от формы, вида и условий.

9.2. Проект организации специализированного центра муковисцидоза [1–8]

Консенсус консолидирует предложения по внесению изменений в п. 1.17 Приказа Минздрава России от 6 августа 2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций», в раздел «Центры (в том числе детские), а также специализированные центры государственной и муниципальной систем здравоохранения» – о Центре муковисцидоза (или отделении) и специалистах, оказывающих помощь больным МВ, на основе отечественного и зарубежного опыта. Проект организации центра муковисцидоза рекомендован обществом экспертов Консенсуса для внедрения в здравоохранение РФ.
1. Специализированный центр муковисцидоза организуется на базе многопрофильного стационара с консультативно-диагностическим центром (КДЦ)/поликлиникой или на базе КДЦ. Необходимо

исходить из рекомендаций Европейского общества и создавать центр при прикреплении больных в количестве 40 (при необходимости и при меньшем количестве больных, если регион имеет большую площадь и низкую плотность населения). Акцент следует делать на организацию амбулаторной помощи в педиатрическом секторе. Подразделения стационара выполняют консультативно-диагностическую и лечебную помощь (акцент в терапевтической практике).
2. Штат сотрудников центра включает:
Для 40 больных: врача-педиатра (терапевта) или пульмонолога (0,5 ст.) – руководитель центра, врача функциональной диагностики (0,25 ст.), кинезитерапевта (0,5 ст.), диетолога (0,5 ст.), психолога (0,5 ст.). Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, вакцинолога, аллерголога, генетика, кардиолога, для взрослых (дополнительно) – гинеколога, репродуктолога. В стационаре 2 бокса для больных МВ (консультируют больных специалист по МВ, а также узкопрофильные специалисты).

Штат Центра муковисцидоза на 40 пациентов

Штатная единица	Детский Центр (ставки)	Взрослый Центр (ставки)
Специалист (руководитель)	0,5	0,5
Врач функциональной диагностики	0,25	0,25
Кинезитерапевт (врач ЛФК)	0,5	0,5
Диетолог	0,5	0,5
Психолог	0,5	0,5
Клинический фармаколог	0,25	0,25
Регистратор*	0,5	0,5
Медицинская сестра, в том числе процедурная*	1,0	1,5
Секретарь-архивариус*	0,5	0,5

Примечание: * Согласно Европейским рекомендациям (Standards of care for patients with cystic fibrosis: European consensus. Journal Cystic Fibrosis, 4 (2005), 7-26)

Для 200 больных и более:
Амбулаторный центр. Штат: по 2-3 ст. врача-педиатра или пульмонолога (одна ставка – руководитель Центра), врач функциональной диагностики – 1 ст., кинезитерапевт – 2 ст., диетолог – 2 ст., психолог – 2 ст., клинический фармаколог – 1 ст., медицинская сестра – 2 ст., регистратор – 1 ст. и секретарь – 1 ст. Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, вакцинолога, аллерголога, генетика, кардиолога и др. (0,25 ставки в зависимости от количества больных в Центре),
Стационар педиатрический – 3-4 бокса и более (консультирует больных специалист по МВ стационара или амбулаторного Центра).
Стационар терапевтический. На базе многопрофильного стационара организуются индивидуальные боксы/палаты (количество определяется потребностями региона) для больных МВ.
Штат: руководитель Центра – 0,5-1 ст. и врач-педиатр/терапевт – 0,5-1 ст.; врач функциональной диагностики – 0,25-0,5 ст., кинезитерапевт – 0,5-1 ст., диетолог – 0,5-1 ст., психолог – 0,5-1 ст., клинический фармаколог – 0,25-0,5 ст. (штат определяется количеством больных в Центре) медицинская сестра – 2-3 ст., регистратор – 1 ст. и секретарь – 1 ст. Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, аллерголога, трансплантолога, генетика, кардиолога, гинеколога, репродуктолога (0,25-0,5 ставки в зависимости от количества больных в центре).
В каждом Центре должна быть организована школа управления заболеванием для пациентов и их семей. Хронометраж рабочего времени специалистов Центра муковисцидоза представлен в Приложении 2.

10.3. Пути решения проблем, связанных с отсутствием Центра МВ

1. При отсутствии Центра МВ (количество больных от 15 до 39) должны быть назначены педиатр (терапевт) или пульмонолог, кинезитерапевт, гастроэнтеролог или диетолог, клинический фармаколог, медицинская (процедурная) сестра, осуществляющие помощь больным МВ, которые должны пройти специализированное обучение. Руководство организацией помощи больным МВ возлагается на педиатра (терапевта) или пульмонолога, с выделением дополнительно 0,25 ст. Врачи должны находиться на постоянной связи со специалистами ближайшего регионального или федерального Центра МВ (телефон, электронная почта, скайп). 1-2 раза в год пациенты должны посещать специализированный Центр муковисцидоза амбулаторно или в условиях дневного стационара для контроля состояния и назначений.
2. Каждый пациент должен быть информирован о необходимости ежедневного дренажа мокроты после ингаляции муколитиков методами кинезитерапии (включая применение дыхательных тренажеров и аппаратных методик), особенностях диеты и ферментной терапии, питьевого режима, приема соли для профилактики синдрома псевдо-Барттера.
3. Семьи больных должны быть проинформированы о сайтах с достоверной информацией и о горячих линиях.

Квалификация врача – специалиста по муковисцидозу
Кроме сертификата специалиста (педиатра, терапевта, пульмонолога) врачи Центра должны иметь возможность обучения на специализированных курсах и/или обучения на рабочем месте в федеральном лечебном учреждении с выдачей документа установленного образца и непрерывного образования по МВ, к которому относится ежегодное участие в национальных и международных конференциях, школах по муковисцидозу, пульмонологии, гастроэнтерологии. Чтобы оставаться на современном уровне знаний о лечении и диагностике МВ, врач по МВ должен не менее 50% рабочего времени посвящать вопросам МВ (лечение и организация помощи).

Роль общественных организаций
В РФ проблемами муковисцидоза занимаются следующие общественные организации специалистов:
- Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» (Общественная организация специалистов по муковисцидозу)
- Российское респираторное общество
- Союз педиатров России
- Российское общество медицинских генетиков.

Функции общественных организаций: образовательная деятельность, вопросы обучения, координация работы центров МВ, проведение конференций, конгрессов, школ, разработка консенсусов, клинических рекомендаций, методических рекомендаций.

9.4. Организация динамического наблюдения за больными муковисцидозом

В Центре МВ должно быть организовано амбулаторное динамическое наблюдение больного в виде активного диспансерного наблюдения по схеме [8, 11]:
- дети до 3-х мес. – каждые 2 нед
- 3-6 мес. – 1 раз в мес
- 6-12 мес. – 1 раз в 2 мес
- после 12 мес. – ежеквартально, при необходимости чаще.

Схема амбулаторного ведения больных муковисцидозом старше 1 года [9-11]

Вид обследования	Плановый визит (каждые 3 мес)	Каждые 6 мес	Ежегодно
Жалобы, анамнез	+		
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+		
Клинический осмотр	+		

Спирометрия***	+		
Пульсоксиметрия	+		
ОАК	+		
Биохимический анализ крови***		+	
25(OH)D_3		+	
ОГТТ, суточное мониторирование гликемии***			+
Микробиологический анализ мокроты	+		
Копрология	+		
Эластаза-1 кала*			+
ЭКГ, Эхо-КГ			+
Бодиплетизмография***			+
УЗИ органов брюшной полости, допплерография			+
Рентгенография органов грудной клетки			+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям)			+
КТ пазух носа (с 5 лет)			+
Остеоденситометрия***			+
Консультация ЛОР-специалиста		+**	
Консультация диетолога	+		
Консультация психолога	+		
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов	+		
Консультация гастроэнтеролога		+	
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению	+		
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год			+
Подписание информированного согласия и внесение данных больного в Национальный регистр			+

* Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. с сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ-10 – Е.84.0)
** При наличии полисинусита и полипов носа – ежеквартально
*** В отдельных возрастных группах с учетом возраста особенности приведены в соответствующих главах Консенсуса

9.5. Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом [11]

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками ДН.
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.

Организация внутривенной терапии в условиях дневного стационара или стационара на дому

Традиционно в России внутривенная терапия считалась стационарным делом, что вело к необходимости частых и длительных госпитализаций больных. Пребывание в больнице отягощается риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий. Кроме того, пребывание больного 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 является практически безопасным, если соблюдаются основные условия: метод должен не применяться от случая к случаю, а стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером. Лечение больных муковисцидозом носит комплексный характер и включает в себя частые лечебные и профилактические курсы антибактериальной и муколитической терапии. При хронической грамотрицательной инфекции назначаемые антибактериальные препараты требуют внутривенного введения.

С 1996 г. под наблюдением сотрудников научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» и лаборатории муковисцидоза ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России проводится внутривенная антибактериальная терапия пациентам (2-3 курса по 2-3 недели в год) в домашних условиях с обязательной постановкой периферического венозного катетера или венозной порт-системы. Катетер устанавливается в условиях дневного стационара или выездной бригадой на дому. Этот режим в последние годы широко применяется во всех специализированных центрах муковисцидоза Европы и Северной Америки [12, 13].

Российским центром муковисцидоза проведен фармакоэкономический анализ оказания лечебно-реабилитационной помощи детям с МВ. Показано, что лечение в амбулаторных условиях (включая дневной стационар) и/или домашних условиях при явных психологических и медицинских преимуществах имеет и значительный экономический эффект [14]. Подготовка и проведение внутривенной антибактериальной терапии описаны в Разделе «Антибактериальная терапия».

9.6. Профилактика перекрестной инфекции [7, 8, 15]

Все центры МВ должны иметь ясную политику предупреждения и контроля инфекции; оснащение должно обеспечивать надлежащую изоляцию пациентов во избежание перекрестной инфекции. Во время пребывания в больнице пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом и не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки, рентгенологии, функциональной диагностики и др.

Прием пациентов с МВ в поликлинических условиях должен проводиться максимально обособленно от других групп. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлениемот 18.05.2010 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», рекомендациями European Cystic Fibrosis Society и описана в Разделе «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе».

9.7. Организация генетического консультирования [6]

Врачи-генетики медико-генетической консультации и врачи – лабораторные генетики молекулярно-генетической лаборатории играют важную роль в комплексной диагностике и ведении пациен-

тов с МВ. После подтверждения диагноза муковисцидоза молекулярно-генетическими методами врач-генетик осуществляет медико-генетическое консультирование семьи больного ребенка: информирует о риске повторного рождения в семье ребенка с муковисцидозом, сообщает о современных способах преимплантационной и пренатальной диагностики и возможной профилактики муковисцидоза, консультирует взрослых родственников семьи в целях выявления носительства мутантного аллеля гена *CFTR*. Медико-генетическое консультирование проводится врачами-генетиками региональных медико-генетических консультаций или федеральных медицинских учреждений (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).

Литература

1. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus / E. Kerem, S. Conway, S. Elborn et al. // J. Cyst. Fibros. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 7-26.
2. Döring G., Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus / G. Döring, N. Hoiby // J. Cyst. Fibros. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 67-91.
3. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis / S. J. Mayell, A. Munck, J. V. Craig et al. // J. Cyst. Fibros. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 71-78.
4. Travelling with cystic fibrosis: recommendations for patients and care team members / T. O. Hirche, J. Bradley, D. d'Alquen et al. // J. Cyst. Fibros. – 2010. – Vol. 9, № 6. – P. 385-99.
5. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches / R. M. Nobili, A. J. Duff, G. Ullrich et al. // J. Cyst. Fibros. – 2011. – Vol. 10 (Suppl. 2). – S45-S52.
6. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre / S. Conway, I. M. Balfour-Lynn, K. De Rijcke et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S3-S22.
7. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines / A. R. Smyth, S. C. Bell, S. Bojcin et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S23-S42.
8. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis / M. Stern, D. P. Bertrand, E. Bignamini et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S43-S59.
9. 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 / A. L. Quittner, J. Abbott, A. M. Georgiopoulos et al. // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 26-34.
10. Муковисцидоз / С. Н. Авдеев, Е. Л. Амелин, И. К. Ашеров и др.; под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. – 672 с.
11. Капранов Н. И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации // Педиатрия. – 2014. – № 4. – С. 6-11.
12. Loader L. Survey of home infusion care in England / L. Loader, O. Sewell, S. Gammie // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2000. – Vol. 57, № 8. – P. 763-766.
13. Poole S. M. Intravenous push medications in the home / S. M. Poole, A. Nowobilsfti-Vasilios, F. Free // J. Intraven. Nurs. – 1999. – Vol. 22, № 4. – P. 209-215.
14. Опыт организации внутривенной антибактериальной терапии на дому у больных муковисцидозом / И. А. Осипова, Н. И. Капранов, В. А. Иванов и др. // Педиатрия. – 1997. – Прил. «Материалы симпозиума «Муковисцидоз-96». – С. 34-40.
15. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Н. И. Капранов и др. // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 80-96.

10. Лучевая диагностика муковисцидоза

Разработчики: А.А.Сперанская – д.м.н., проф., Степаненко Т.А _к.м.н., Т.Е. Гембицкая – д.м.н., проф., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., .- к.м.н. , Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф, Каримова И. П.- к.м.н. , Гембицкая Т. Е– д.м.н., проф., Н. И. Капранов– д.м.н., проф., С.Ю. Семыкин – к.м.н., О.И. Симонова – д.м.н., Никонова В. С.- к.м.н., Орлов А. В.- к.м.н., Протасова Т А., Сергиенко Д. Ф. – д.м.н., Фурман Е. Г. – д.м.н., проф., Шадрина В. В. .- к.м.н. , Назаренко Л.П. - д.м.н., проф.

Лучевая диагностика муковисцидоза – это диагностика осложнений заболевания, т.к. при рождении патологических анатомических изменений ни со стороны дыхательной системы, ни со стороны органов пищеварения нет [2, 3]. Все изменения появляются позже при отсутствии ферментной заместительной терапии и связаны с густотой секретируемых жидкостей, застой которых приводит к растяжению выводящих их путей и нарушению работы реснитчатого эпителия [14]. Последующие воспалительные изменения в застойном экскрете усугубляют течение процесса, формирую порочный круг [16].

Актуальность и сложности лучевой диагностики при муковисцидозе обусловлена рядом причин:

- Изменение возраста больных – выявление муковисцидоза у пациентов взрослого возраста, что связано с генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, когда клинически заподозрить муковисцидоз сложно [60]
- Низкая чувствительность и специфичность традиционного рентгенологического исследования, в то время как в клинической картине ведущее место - поражение бронхолегочной системы [23]
- Невозможность полноценного использования компьютерной томографии: значительная лучевая нагрузка, запрет на проведение профилактических лучевых исследований у контингента детского и подросткового возраста [52]
- Сложности дифференциальной диагностики с другими процессами, сопровождающимися формированием бронхоэктазов, проявлениями бронхиолита и бронхиальной обструкции: бронхиальная астма, кистаденоматозная мальформация, инфекционный бронхиолит, легочные проявления васкулитов, последствия аспирации при кардиоспазме, неинвазивный аллергический аспергиллез, последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии, последствий перенесенных пневмоцистных пневмоний при СПИДе, проявления хронической обструктивной болезни легких у молодых взрослых [1]

Современная лучевая диагностика муковисцидоза имеет ряд аспектов и может быть разделена на грифы: реальность, существующие возможности, которые можно и необходимо реализовывать, и перспективы.

Реальность лучевой диагностики патологических изменений при муковисцидозе включает хорошо изученную рентгенологическую семиотику поражения дыхательной системы с возможностью подсчета степени поражения по бальной системе, предложенной Bhalla [30], более точной детализацией изменений при КТ (также с возможностью подсчета, предложенной Brody) [17]. В отношении поражения пищеварительной системы - выявление мегокониального илеуса у новорожденных и проявлений кишечной непроходимости с помощью рентгеноскопии и рентгенографии с использованием водорастворимых контрастных препаратов [6], применение УЗИ [7], КТ и МРТ для оценки степени поражения поджелудочной железы и печени [11, 33].

Вероятно в будущем найдет свое место МРТ в исследовании органов грудной клетки у пациентов с муковисцидозом (отсутствие лучевой нагрузки делает этот метод очень привлекательным для обследования молодых больных) [37], различные перфузионные программы (как КТ, так и МРТ) [38. 45] и радионуклидные методы диагностики в оценке жизнеспособности ткани легкого, поджелудочной железы и печени (особенно перед пересадкой органов) [9].

По прежнему актуальным остается знание рентгеновской семиотики муковисцидоза, как широко распространенного, хорошо изученного бюджетного метода исследования [5]. Однако, возможно, что с распространением низкодозных программ КТ легких традиционный алгоритм проведения лучевых исследований от простого и дешевого к сложному и дорогому может быть изменен на первичное проведение самой информативной методики, которая позволит сразу ответить на все вопросы и сократит время для определения лечебной тактики [4].
В данной главе консенсуса последовательно рассматриваются лучевые признаки поражения при муковисцидозе дыхательной (органов грудной клетки и околоносовых пазух) и пищеварительной систем (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей). Обсуждаются возможности различных лучевых методов в выявлении характерных для муковисцидоза изменений, предлагается оптимальный алгоритм обследования.

Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе
Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе самый тяжелый, а следовательно и самый изученный аспект заболевания [31]. Степень поражения определяет жизнеспособность больного и является ведущей в оценке прогноза заболевания [46]. Лучевые методы диагностики позволяют оценить наличие как обратимых, так и необратимых структурных изменений, их распространенность и признаки присоединения воспалительного процесса [42]. Для оценки этих изменений применяется традиционная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (передне-задней и правой боковой), рентгеновская компьютерная томография с ее различными модификациями (высокоразрешающей компьютерной томографией, экспираторной высокоразрешающей компьютерной томографией, КТ-ангиографией, перфузионной КТ), УЗИ и МРТ [25, 48, 51, 53].

Методы лучевой диагностики патологических изменений органов грудной клетки при муковисцидозе:
- Рентгенография, флюорография – метод первичной диагностики
- Рентгеновская компьютерная томография (с обязательным использованием ВРКТ, при необходимости функционального КТ-исследования «на выдохе» и применением программ низкодозного сканирования) – основной метод диагностики и контроля лечения
- Линейная томография – не используется (большая лучевая нагрузка, низкая информативность)
- УЗИ – может позволить оценить субплеврально расположенные мешотчатые бронхоэктазы и участки инфильтрации легочной ткани у детей (но нет стандартных критериев оценки течения процесса)
- МРТ – альтернативный метод оценки состояния бронхиального дерева, легочной ткани, сосудов не связанный с лучевой нагрузкой, очень перспективен, но не достаточно изучен
- Перфузионная сцинтиграфия (для оценки нарушения кровообращения перед трансплантацией легких)

Традиционная рентгенография
Традиционная рентгенография органов грудной клетки – это первичный метод лучевого исследования, позволяющий выявить изменения, характерные для муковисцидоза, оценить распространенность процесса и провести не только качественную, но и количественную оценку степени тяжести заболевания [23]. Если рентгенолог анализирует рентгенограммы пациента с возможным муковисцидозом на первичном приеме, то, чтобы заподозрить это заболевание он должен увидеть изменения бронхиального дерева в прикорневых отделах легких и в верхних легочных полях [51]. Также, уже на начальных стадиях заболевания рентгенограммы грудной клетки демонстрируют проявления бронхиальной обструкции с наличием гиперинфляции отдельных участков легочной ткани, или легких в целом [62].
В последующем заболевание поражает другие отделы бронхиального дерева и легочную ткань, но на этом этапе рентгенолог сталкивается уже не с проблемами дифференциальной диагностики, а с

определением присоединения инфекционных и сосудистых осложнений и оценкой степени их тяжести [18, 23]. При этом на рентгенограммах определяются расширенные бронхи с утолщенными стенками (цилиндрические или мешотчатые бронхоэктазы), участки гипо-, гивервентиляции легочной ткани (вплоть до развития ателектаза), воспалительная инфильтрация, локализующаяся перибронховаскулярно и в легочной ткани с формированием полостей и развитием вторичной воспалительной внутригрудной лимфаденопатии. Также на рентгенограммах хорошо визуализируются пневмотораксы, которые могут быть рецидивирующими [23, 46].

Рентгенологическая семиотика муковисцидоза включает:
- Двустороннее усиление легочного рисунка (деформация по крупно-ячеистому и петлистому типу – расширение просвета, утолщение стенок бронхов, частичное заполнение их мокротой). Изменения в большей степени выражены в прикорневых отделах верхних и средних легочных полей (где располагаются бронхи крупного и среднего калибра)
- Перибронховаскулярные муфты (утолщение за счет отека, воспалительной инфильтрации и фиброза перибронховаскулярного интерстиция)
- Незначительное расширение и отсутствие структурности корней легких (за счет гиперплазии лимфатических узлов бронхопульмональных групп)
- Увеличение объема легких (неравномерность вентиляции, вздутие легочной ткани, «воздушные ловушки») – низкое стояние купола диафрагмы, увеличение ретростернального и ретрокардиального воздушного пространства, «каплевидное сердце»
- Уже на начальных стадиях проявления бронхиальной обструкции – гиперинфляция участков легочной ткани (Приложение 4. Рис.1).
- Рентгенологическая семиотика поражения органов грудной клетки при муковисцидозе на далеко зашедших стадиях заболевания и при осложненном течении меняется из-за присоединения воспалительных процессов, сосудистых и плевральных осложнений [62]:
- Участки инфильтрации легочной ткани альвеолярного характера (проявления бронхопневмонии, перибронхиальная воспалительная инфильтрация, участки геморрагии в легком)
- Участки гиповентиляции легочной ткани, формирование ателектазов, фиброателектазов
- Заполненные мокротой цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы с формированием уровней жидкости, «сухие» полости (опорожненные мешотчатые бронхоэктазы)
- Формирование фиброзных изменений тяжистого характера (за счет фиброзной деформации стенок бронхов и развития фиброзных изменений в легочной ткани) (Приложение 4. Рис. 2)
- Развитие массивных плевродиафрагмальных спаек, плеврит, перикардит, пневмоторакс, пиопневмоторакс, пневмомедиастинум (Приложение 4. Рис. 3)

Рачинским С.В. с соавт. [3] в 1995г. была предложена классификация поражения бронхолегочной системы при МВ по данным традиционного рентгенологического исследования, которая остается актуальной до настоящего времени.

Рентгенологические стадии МВ (Рачинский С.В. с соавт., 1995):
0 (латентная) — изменения в легких отсутствуют;
1 — незначительная гиперинфляция с усилением легочного рисунка;
2 — умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, локальные бронхоэктазы;
3 — умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, диффузные бронхоэктазы, пневмоническая инфильтрация;
Стадийность соответствует тяжести морфологических изменений и оценивает возможность их регресса. Однако более тонкую и качественную оценку изменений возможно провести только используя более высокотехнологичные методы диагностики, в первую очередь – компьютерную томографию.

Компьютерная томография (КТ) является экспертной методикой для обнаружения легочных осложнений муковисцидоза, т.к. имеет очень высокую информативность в этой области [4, 8]. Выявляемые при КТ изменения трахеобронхиального дерева и легочной ткани отражают тяжесть заболевания пациентов с МВ [13]. Кроме того, при КТ, также возможно количественное определение пораженных структур, и эти характеристики воспроизводимы при оценке изменений на разных компьютерных томографах разными врачами [17, 30].

При проведении сопоставлений данных КТ с данными комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД) - объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), параметры которого являются на сегодняшний момент определяющими в оценке прогноза течения заболевания, была определена корреляция высокой степени значимости [16]. Учитывая, что выполнение комплексного исследования функции внешнего дыхания не всегда возможно (из-за возраста, тяжелого состояния, дыхательной недостаточности), а КТ легко выполнима и комфортна для пациента, ее роль возрастает [26, 49]. В последние годы внедряется использование КТ перед трансплантацией легких у пациентов с МВ (определение объема легких, особенностей сосудистого строения легких, наличие мощных плевральных спаек, которые могут быть противопоказанием для проведения операции) [59].

Особую роль КТ занимает в оценке количественных характеристик, более точно отражающих степень поражения бронхолегочной системы в динамике. Ранее использовался подсчет степени ее поражения по данным традиционной рентгенографии (бальная система Bhalla), в последующим были предложены аналогичные количественные шкалы подсчета степени поражения по данным КТ, из которых наиболее широкое применение получила бальная система Brody (полуколичественный неавтоматизированный подсчет), данные литературы показывают, что эти характеристики воспроизводимы [29, 30, 69]. Так, баллы, предложенные разными авторами: Кастилии, Бхаллы, Хельбиха, Сантамарии и Броди имеют высокий индекс согласия в оценке данных разными рентгенологами и при использовании разного оборудования (от 0,74 до 0,97). Однако критерии количественных характеристик варьируют, также не определено, кто из специалистов будет проводить эти измерения (табл. 1).

Таблица 1. Параметры полуколичественного неавтоматизированного подсчета поражения бронхолегочной системы при МВ по данным КТ, предложенные разными авторами [30]

	Bhalla (1991)	**Nathanson (1991)**	**Maffesanti (1996)**	**Santamaria (1998)**	**Helbich (1999)**	**Brody (1999)**	**Robinson (2001)**	**Brody (2004)**
Бронхоэктазы	+	+	+	+	+	+	+	+
Утолщение бронхиальной стенки	+		+	+	+	+	+	+
Слизистые пробки	+	+		+	+	+	+	+
Мешотчатые бронхоэктазы, абсцессы	+				+			
Буллы	+			+	+			+
Эмфизема	+				+			
Гиповентиляция, ателектаз	+			+	+		+	+
Воздушные ловушки				+			+	+
Ацинарные узелки				+				
Утолщение стенки вторичной легочной дольки				+				
Матовое стекло				+				+
Мозаичная перфузия					+			
Альвеолярная инфильтрация			+			+		
Ателектаз, буллы, кисты			+			+		
Гиперинфляция			+			+		

Как видно из таблицы, для оценки тяжести лучевой картины применялись разные параметры, в том числе имеющие сложную рентгенологическую оценку (например, «матовое стекло», формирование которого может быть обусловлено инфильтративными, перфузионными и обструктивными изменениями), и перешедшими из традиционной рентгенологической семиотики терминами (например, эмфизема, которая крайне редка при этой нозологии и вероятно была неправильно описывала участки гиперинфляции). Также не правомочно использование термина «мозаичная перфузия», т.к. выявить степень перфузионных нарушений в легочной ткани, используя анатомические методы диагностики невозможно (для этого необходимо применение перфузионной сцинтиграфии, либо использование перфузионных программ КТ и МРТ).

В последние годы производителями оборудования для лучевой диагностики предлагаются различные программы автоматизированной количественной оценки с определением толщины бронхиальной стенки, бронхиальной дилатации, наличия «воздушных ловушек», однако они не стандартизированы и требуют дальнейшей разработки [74, 75].

Обсуждаются методики КТ-исследования, применяемые у пациентов с МВ [61]. Изначально для оценки изменений легочной ткани применялось послойное (пошаговое) сканирование, от которого отказались при появлении спиральной техники исследования. Однако вариант послойного сканирования остался в виде высокоразрешающей компьютерной томографии (выполнение отдельных срезов с толщиной до 1мм, шагом стола от 10мм до 20мм, уменьшением поля изображения и применением высокоразрешающего фильтра). В современных мультисрезовых компьютерных томографах возможно получение аналога высокоразрешающей компьютерной томографии путем построения новых срезов из «сырых» данных без проведения повторного сканирования. Такое исследование является предпочтительным, т.к. позволяет снизить лучевую нагрузку и избежать «немых» зон пошагового сканирования.

Особое место занимает оценка радиационной дозы, получаемой пациентами с МВ. Так, по данным О'Коннелл с соавт. [55] при сопоставлении лучевой нагрузки в результате проведении 5 596 лучевых исследований (4 730 рентгенограммы, 406 УЗИ, 241 КТ, 127 интервенционных радиологических процедур, 74 рентгеноскопии, 18 радиоуклидных исследований), выполненных у пациентов с МВ, было определено, что на традиционные рентгенологические исследования приходилось 74% выполненных процедур, но только 6% от общей лучевой нагрузки; в то время как на КТ приходилось всего 8% выполненных процедур, но 74,8% лучевой нагрузки. Тем не менее, некоторые МВ-центры рекомендуют выполнять КТ каждые два или три года, т.к. информативность ее очень высока [70].

Таким образом, выполняя лучевые исследования у пациентов молодого возраста, рентгенолог должен обращать особенно тщательное внимание на эффективную дозу облучения, получаемую пациентом.

Эффективная доза облучения при различных лучевых исследованиях грудной клетки (D. Tack, P.A. Gevenois, 2005г. [68]):

- рентгенограмма грудной клетки в перене-задней проекции – 0,05 мЗв
- рентгенограммы грудной клетки в двух проекциях – 0,2 мЗв
- спиральная КТ (pitch 1) - 7,0 мЗв
- спиральная КТ (pitch 2) - 3,5 мЗв
- ВРКТ (шаг - 10мм) - 1,5 мЗв
- стандартная МСКТ - 6-8 мЗв
- низкодозная МСКТ - 0,6-1,2 мЗв
- низкодозная ВРКТ - 0,3 мЗв
- ангиография сосудов легких – 9 мЗв
- сцинтиграфия легких – 10 мЗв
- ФДГ-ПЭТ грудной клетки - 11 мЗв

Допустимая лучевая нагрузка при проведении профилактических исследований (правила радиационной безопасности, 2011г) – 1 мЗв в год

Исходя из соображений безопасности для пациента и достаточности для оценки изменений органов грудной полости, рентгенолог должен выбрать из предлагаемого ниже перечня методик компьютерно-томографического исследования необходимое и достаточное, используя низкодозные программы сканирования, позволяющие снизить лучевую нагрузку.

Методики проведения КТ-исследования грудной клетки при муковисцидозе:

- Спиральное сканирование (в положении пациента на спине, с закинутыми за голову руками, на высоте вдоха, после команды «вдохнуть и не дышать»)
- Зона исследования от верхушек легких до диафрагмы
- Направление сканирования каудокраниальное
- Высокоразрешающая КТ (ОБЯЗАТЕЛЬНО!)
- КТ-ангиография (для оценки состояния бронхиальных артерий и присоединения ТЭЛА – при необходимости)
- Функциональная ВРКТ (исследование на выдохе) для выявления признаков бронхиальной обструкции – при необходимости
- Сохранение данных исследования в формате DICOM (формат просмотра лучевых исследований), что дает возможность последующего проведения мультипараметрического сравнения с анализом изображения аналогичных аксиальных срезов разных исследований в одинаковых электронных окнах даже если они выполнены на разных аппаратах (крайне важно для оценки небольших по протяженности изменений, которые невозможно оценить визуально при последовательном просмотре).

Параметры и частота проведения лучевых исследований при МВ

В настоящее время нет четких рекомендаций по использованию параметров проведения КТ-сканирования при МВ, хотя Siegel M.J. с соавт. [66] опубликовали рекомендуемые мА и кВ проведения КТ-исследования для детей разного веса. Уменьшение мА при проведении КТ может привести к значительному снижению дозы облучения, получаемой при исследовании. В некоторых учреждениях используют протокол 1 мА / кг массы для детей и молодых взрослых весом <50 кг в сочетании с напряжением на рентгеновской трубке 100 кВ [8]. Некоторые авторы предпочитают использование у детей напряжения на рентгеновской трубке 80 кВ [23], считая это достаточным, тогда как другие предпочитают настройку 80 кВт у детей только весом менее 50 кг [32]. Очевидно, что оптимизация параметров сканирования пациента имеет решающее значение для минимизации доз радиации [27, 28].

Также важно учитывать, что дети до 5 лет не могут полноценно сотрудничать с медицинским персоналом, нуждаются в проведении тренировки дыхательного маневра перед исследованием и создания комфортной атмосферы в кабинете. Дети в возрасте 6-13 лет, также могут иметь некоторые трудности с этим, хотя дети с МВ используют аналогичные дыхательные маневры при выполнении физиотерапии и часто лучше, чем дети, без МВ их выполняют [8].

Есть несколько способов обойти эту проблему: сканирование синхронизированное со спирометрией, КТ-сканирование младенцев на спокойном дыхании при применении анестезиологического пособия [60]. Во многих странах общую анестезию предпочитают короткой седации для безопасности и возможности управления ситуацией. Основным недостатком этого метода является то, что участки гиповентиляции при отсутствии полноценного вдоха во время исследования могут развиваться в течение нескольких минут, делая интерпретацию изображений более сложной. В последнее время появились ультра быстрые двухэнергетические многослойные сканеры, которые позволяют сканировать все легкое в течение <1 с, значительно снижая дозу облучения. Эта технология открывает возможность сканирования маленьких детей, пока они дышат спонтанно, тем самым избегая анестезии и ее рисков. Также работа с двумя источниками рентгеновского излучения с различным значением кВт, позволяет произвести вычитание изображения с построением йодных карт легких после сканирования в условиях внутривенного контрастного усиления, отражая перфузионные и диффузионные нарушения [19].

КТ позволяет определить признаки поражения трахеобронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и перикардиальной полостей, выявить вторичную лимфаденопатию [24]. Особенно важной является оценка изменений в динамике (положительной, отрицательной, стабильной с подсчетом баллов) на фоне проводимой терапии для определения ее эффективности [30]. Изменения при муковисцидозе разнообразны, требуют сопоставления с клинико-лабораторными данными.

Компьютерно-томографическая семиотика изменения бронхов при муковисцидозе:

- проявления эксудативного (инфекционного) бронхиолита – утолщение стенок бронхов (симптом «рельсов»), заполнение просвета мелких бронхов и бронхиол мокротой с образованием КТ-картины «дерева в почках», наличие низкоплотностных центрилобулярных очагов, Y, V – образных структур в субплевральных отделах (заполнение внутридольковой бронхиолы и ее ветвлений мокротой)
- проявления деформирующего бронхита – неравномерное утолщение стенок крупных бронхов (симптом «рельсов»), неравномерное расширение их просвета при сравнении с прилежащей артерией (симптом «печатки»), дивертикулы стенок крупных бронхов и трахеи
- бронхоэктазы (цилиндрические, мешотчатые) – значительное расширение просвета бронхов, заполнение их мокротой (слизистые пробки – низкоплотностные и высокоплотностные за счет высокобелкового содержимого, иногда - с наличием уровня жидкости), бронхиолоэктазы «сухие» и заполненные
- Поражение бронхов в верхних отделах является патогномоничным признаком (Приложение 3. Рис. 4).

Компьютерно-томографическая семиотика инфильтративных изменений при муковисцидозе

- Инфильтраты (перибронховаскулярные инфильтраты, участки альвеолярной инфильтрации легочной ткани различной протяженности)
- Поражение центрального интерстиция (перибронховаскулярные муфты в результате хронического воспаления всех слоев стенки бронха) (Приложение 3. Рис. 5).

Компьютерно-томографическая семиотика нарушения вентиляции при муковисцидозе

- Нарушения вентиляции (гипервентиляция - неравномерность вентиляции легочной ткани, «воздушные ловушки», гиповентиляция, ателектаз, фиброателектаз) (Приложение 3. Рис. 6)

Особое внимание в последнее время уделяется симптому «воздушной ловушки» при муковисцидозе, как первому признаку проявления констриктивного бронхиолита при закупорке мелких бронхов вязкой мокротой [16, 54, 71]. Эти изменения очень важны прогностически, т.к. являются первым радиологическим проявлением наличия вязкой мокроты в мелких бронхах и облигатно приводят к формированию следующей стадии с наличием цилиндрических бронхоэктазов. Они не видны при проведении традиционной рентгенографии (т.к. диаметр пораженных бронхов слишком мал). Симптом оценивается при проведении ВРКТ (демонстрирующей неравномерность вентиляции легочной ткани) и подтверждается при проведении функциональной ВРКТ (исследование «на выдохе»), когда начинают быть видимы «воздушные ловушки (но исследования связаны с лучевой нагрузкой, что крайне опасно для пациентов молодого возраста). Некоторые авторы [36, 58] предлагают МРТ, как альтернативное рентгеновской компьютерной томографии исследование, позволяющее выявить эти изменения. Однако методика МРТ легких полностью не разработана, а качество изображения оставляет желать лучшего, не позволяя заменить КТ в оценке других лучевых паттернов муковисцидоза.

Компьютерно-томографическая семиотика поражения плевры и лимфатических узлов при муковисцидозе (Приложение 4. Рис. 7)

- Жидкость, газ в плевральных полостях и полости перикарда
- Лимфаденопатия

Компьютерно-томографическая семиотика муковисцидоза (осложнения) (Приложение 4. Рис. 8)

- Проявления легочной гипертензии – расширение ствола легочной артерии и ее крупных ветвей, расширение бронхиальных артерий, проявления легочного кровотечения. Причины легочного кровотечения: расширение, извитость, истончение стенки бронхиальных артерий [15]
- Пневмоторакс, пневмоплеврит, эмпиема плевры. Частота возникновения пневмоторакса у пациентов с муковисцидозом - 0,64%, Чаще возникает у взрослых пациентов – 77% старше 18 лет, смертность после перенесенного пневмоторакса у пациентов с муковисцидозом увеличивается в 2 раза [12]

Ряд работ [53, 54, 56] посвящен изучению воспалительных осложнений с попыткой определить лучевые признаки характерные для определенных возбудителей, имеющих наиболее важное клиническое и прогностическое значение (нетуберкулезные микобактериозы, бурхалдерия сепация, туберкулез, микоз). Однако, наличие разнообразной флоры и микст-инфекции, характерной для осложненного течения МВ, делает их дифференциальную диагностику крайне сложной, т.к. их лучевая семиотика имеет схожие черты. Основой лучевого различия различных воспалительных процессов при МВ является динамическое наблюдение на фоне проводимой специфической терапии и сопоставление лучевой картины с клинико-лабораторными данными (Приложение 4. Рис. 9).

Нетуберкулезные (атипичные) микобактерии (НТМБ) все чаще колонизируют дыхательные пути пациентов с МВ, хотя и не всегда эта колонизация считается клинически значимой. По оценкам Olivier K.N. С соавт. [56] легкие 10% взрослых пациентов с МВ инфицированы НТМБ. Эти бактерии включают диапазон микроорганизмов, которые отличаются своей вирулентностью. Наиболее частые разновидности, которые поражают бронхолегочную систему при МВ включают Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium xenopi, Mycobacterium avium intracellulare и Mycobacterium cheloni (Mycobacteria abscessus). Выявление Mycobacterium abscessus особенно важно из-за его высокой вирулентности, устойчивости к терапии, и является одним из относительных противопоказаний к трансплантации легких у пациентов с МВ.

Учитывая тот факт, что клинические симптомы поражения бронхолегочной системы при бронхоэктазах, которые хронически инфицированы грамотрицательными бактериями (в основном P. aeruginosa), определение патогенности НТМБ часто является сложной задачей. Кроме того, лечение этих бактерий ассоциируется с высокими показателями рецидивов, а также длительной продолжительностью лечения (от 12 до 18 месяцев), с использованием комбинации антибиотиков, часто содержащих рифампицин, который, как известно, повышает активность ферментов печени и, следовательно, мешает многим препаратам для лечения МВ (антибиотики, инсулин). По всем этим причинам для начала лечения атипичных микобактерий при МВ требуется их микробиологическое подтверждение. Считается, что микобактерии могут оказывать клиническое воздействие, если один и тот же вид растет в мокроте более чем один раз и симптомы сохраняются после лечения P. aeruginosa. Для выявления НТМБТ у пациентов с МВ не достаточно проведения рентгенографии грудной клетки, требуется выполнение КТ с использованием высокоразрешающего сканирования, что позволяет повысить степень диагностической достоверности. Данные ВРКТ более достоверны в оценке этих изменений и включают один или несколько симптомов: стойкие мелкие центрилобулярные очаги, стойкую КТ-картину «дерева в почках», (продуктивный характер воспаления, характерных для специфических гранулематозов, при неспецифическом характере воспаления эти изменения вызваны эксудативным бронхиолитом и имеют быструю динамическую изменчивость), стойкие участки альвеолярной инфильтрации легочной ткани, появление полостей в легочной ткани [56]. Наличие одного или нескольких из этих признаков вместе с клинико-лабораторными проявлениями, которые не дают ответ на анти-pseudomonas антибиотики оправдывают начало лечения. Для оценки результатов терапии рекомендуется проведение ВРКТ через 3-4 месяца после начала лечения.

Для динамической оценки данных компьютерной томографии необходимо предоставление результатов исследования в формате DICOM, позволяющем проводить мультипараметрическое сравнение аксиальных срезов одного уровня разных исследований с использованием однотипных стандартных электронных окон (легочного, средостенного, костного). Приходя на контрольное обследование пациент должен иметь диски всех предыдущих КТ-исследований, чтобы рентгенолог при необходимость мог сравнить результаты последнего исследования не только с предыдущим, но и более ранними исследованиями (иногда необходимо пересмотреть все исследования, чтобы получить полно представление о течении заболевания). Крайне важным также является соблюдение алгоритма описания исследования, позволяющего не упустить мелкие, но значимые для терапевтической тактики изменения. Предлагаемый протокол должен отражать состояние всех поражаемых МВ элементов бронхолегочной системы и изменение их в динамике.

- Бронхоэктазы (+, -, цилиндрические, мешотчатые, уровни поражения, стабильность, нарастание процесса)
- Утолщение стенки бронхов (+, -, описание уровней и распространенности поражения, сохранение утолщения, регресс утолщения)
- Наличие в просвете бронха содержимого (+, -, сохранение, нарастание, элиминация, формирование уровней)
- Проявления деформирующего бронхита (+, -)
- Проявления эксудативного бронхиолита (+, -, локализация, динамика)
- Проявления бронхиальной обструкции (+, -)
- Наличие гиповентиляции (+, -, локализация, регресс)
- Перибронхиальная инфильтрация (+, -, локализация, динамика)
- Инфильтрация легочной ткани (альвеолярного, интерстициального характера, протяженность, локализация, динамика)
- Формирование фиброзных изменений (локализация, тип: линейный пневмофиброз, перибронховаскулярный фиброз, карнификация, цирроз доли)
- Лимфаденопатия с указанием групп (+, -, динамика)
- Наличие газа в плевральных полостях (объем, локализация, признаки осумкования, динамика)
- Наличие жидкости в плевральных полостях (объем, локализация, признаки осумкования)
- Расширение ствола легочной артерии и ее ветвей (+, -, динамика)
- Расширение бронхиальных артерий (+, -)
- Дефекты контрастирования ствола легочной артерии и ее ветвей (+, -, динамика)

Для упрощения описания возможно применение таблиц, в которые рентгенолог вносит наличие, или отсутствие изменений (да, нет) и цифровые значения, в случае необходимости оценки размеров инфильтрата, степени расширения просвета и утолщения стенки бронха (табл. 2).

Таблица 2. Протокол описания компьютерных томограмм при МВ. Оценка изменений на КТ в динамике (мультипараметрическое сравнение)

Симптом	**Наличие Да/нет**	**Локализация**	**Динамика Положительная/ отрицательная**
Утолщение стенки бронхов			
Наличие в просвете бронха содержимого			
Проявления деформирующего бронхита			
Бронхоэктазы цилиндрические			
Бронхоэктазы мешотчатые			
Проявления эксудативного бронхиолита			
Проявления бронхиальной обструкции			
Наличие гиповентиляции			
Перибронхиальная инфильтрация			
Инфильтрация легочной ткани альвеолярного характера			
Инфильтрация легочной ткани интерстициального характера			
Формирование фиброзных изменений: линейный пневмофиброз			

Формирование фиброзных изменений: перибронховаскулярный фиброз			
Формирование фиброзных изменений: карнификация			
Лимфаденопатия			
Наличие газа в плевральных полостях (объем, локализация, признаки осумкования, динамика)			
Наличие жидкости в плевральных полостях (объем, локализация, признаки осумкования)			
Расширение ствола легочной артерии и ее ветвей			
Дефекты контрастирования ствола легочной артерии и ее ветвей (+, -, динамика)			

В дифференциально-диагностический ряд МВ могут быть включены все процессы, сопровождающиеся проявлениями бронхиальной обструкции и длительного кашля у детей, подростков и молодых взрослых. Эти симптомы требуют выполнения КТ, позволяющей выявить характерные симптомы (табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика МВ по данным КТ

	БЛД	КАМ	АБЛА	БА	МВ
Бронхоэктазы	+/-	+/-	+	-	+
Утолщение бронхиальной стенки	+	+	+	+	+
Слизистые пробки	-	+	+	-	+
Мешотчатые бронхоэктазы, абсцессы	-	+	-	-	+
Воздухосодержащие кисты	+	+	-	-	-
Эмфизема	+	+	-	-	-
Гиповентиляция, ателектаз	+	+	+	+	+
Воздушные ловушки	+	+	+	+	+
Ацинарные узелки / КТ-картина «дерева в почках»	-	-	+	-	+
Матовое стекло (при присоединении атипичного воспаления)	+	+	+	+	+
Мозаичная перфузия (при проявлении легочной гипертензии)	+	+	+	+	+
Альвеолярная инфильтрация (при присоединении бактериального воспаления)	+	+	+	+	+
Гиперинфляция	+	+	+	+	+

Как видно из таблицы, наиболее схожей КТ-семиотикой обладают проявления АБЛА и МВ, в тоже время, при всех перечисленных выше патологических процессов выявляются признаки бронхиальной обструкции, вентиляционных нарушений и бронхита (утолщение стенок бронхов), что делает эти симптомы не значимыми.

Магнитно-резонансная семиотика муковисцидоза

МРТ обладает высокой контрастностью и функциональной чувствительностью и может использоваться для оценки легочных функций [9, 10], таких как перфузия легких, кровоток, дыхательная механика, легочная вентиляция, не все из которых могут быть оценены при КТ. Т2-взвешенное изображение позволяет оценить изменения в утолщенной бронхиальной стенке при МВ [57]. Интенсивный Т2-взвешенный сигнал представляет отек в результате активного воспаления, это подтверждается повышением сигнала бронхиальной стенки при использовании контрастного усиления (Gd-DTPA) на Т1-взвешенных изображениях [36].

Пациенты с МВ имеют повышенный риск кровотечения. Компьютерная томография не может отличить кровь от слизи в бронхах, но с использованием комбинации Т1-, Т2-взвешенных и контрастных МРТ-последовательностей, низко интенсивную на Т1- и Т2-взвешенных последовательностях кровь можно дифференцировать от высокой на Т2 и низкой на Т1-взвешенных последовательностях слизи [58]. Исследования, проведенные с использованием МРТ, использовали как модифицированные версии систем срининга аналогичных КТ, таких как модифицированная система Бхалла [46].

В дополнение к обсуждаемой морфологической информации, МРТ может дать оценку легочной вентиляции и перфузии. Региональные дефекты вентиляции при МВ возникают из-за рефлекторной гипоксической вазоконстрикции или разрушения ткани. Использование 3D-МРТ с применением контрастного усиления (Gd-DTPA), продемонстрировало что МРТ-перфузионные дефекты коррелируют со степенью разрушения тканей [38]. Кроме того, МРТ с контрастным усилением показало снижение пиковых скоростей кровотока в легочной артерии у пациентов с МВ, по сравнению с здоровой контрольной группой. Считается, что это связано с наличием шунтирования в большой круг кровообращения, с чем может быть связано раннее развитие легочной гипертензии [50]. Исследование также показало, что корреляция между 3He MRI и спирометрией было сильнее, чем между КТ и спирометрией, что указывает на то, что МРЗ HP 3He может быть альтернативой КТ для оценки регионального нарушения функции легких.

В качестве неионизирующего метода, чувствительного в оценке наличия гетерогенности региональной вентиляции, связанной с ранними признаками заболевания, 3He МРТ хорошо подходит для педиатрических исследований. Исследование 18 детей с МВ продемонстрировало возможность проведения МРТ HP 3He у детей и обнаружило умеренные и слабые корреляции между показателями дефектов вентиляции и данными спирометрии [72]. Однако были высказаны опасения относительно возможных неблагоприятных эффектов МРТ на пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями, т.к. данные о безопасности этого метода до сих пор не уточнены.

Другим методом оценки вентиляции легких является кислородно-усиленный протонной МРТ. Кислород слабый парамагнитный газ и, если он дается в достаточных концентрациях, на Т1 его можно использовать для оценки вентиляция легких. Этот метод был недавно применен в исследовании пяти пациентов с МВ и пяти здоровых человек группы контроля и показал, что легкие пациентов с МВ имели неоднородный вид по сравнению с контрольной группой, что подтверждает нарушения вентиляции [72]. Функциональная информация, предоставляемая расширенной МРТ может оказаться более важной, чем морфологическая информация выявляемая при КТ, но для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования. Возможно, что комбинация двух модальностей будет оптимальный.

Изменения бронхов при МРТ:

- На диффузионно-взвешенных изображениях - зоны слабогиперинтенсивного МР сигнала в стенках крупных бронхов – МР-признаки вазогенного отека
- Структуры по типу «жидкость-воздух» в расширенных бронхах (заполненные мешотчатые бронхоэктазы)
- Мелкие (до 0,3см) очаговоподобные участки усиления сигнала на Т1, Т2 -взвешенных изображениях за счет заполненных патологическим субстратом мелких бронхиол (центриацинарные очаги)
- Альвеолярные изменения при МРТ
- Перибронхиальное уплотнение легочной ткани, сигнал от которого повышен на Т2-ВИ, в том числе при выполнении программ с жироподавлением
- Участки повышения сигнала на Т1, Т2-взвешенных изображениях за счет увеличения плотности легочной ткани (зоны консолидации).
- Нарушения вентиляции - ателектаз
- Сосудистые нарушения при МРТ
- При введении контрастного вещества - снижение перфузии в верхних отделах обоих легких,

изменение архитектоники хода сосудов с обеднением сосудистого рисунка
- Расширение бронхиальных артерий
- Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда
- Лимфаденопатия (Приложение 4. Рис. 10, 11)

Поражение околоносовых пазух при МВ

Верхние дыхательные пути очень часто поражаются при МВ, причем более 75% пациентов имеют лучевые признаки синуита: утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух, наличие в них содержимого, образующего горизонтальный уровень, склерозирование стенок пазухи с их ремодулированием – увеличением, или уменьшением объема пазухи [21, 34, 35, 41, 43]. Предпочтительным является использование конусно-лучевой томографии, позволяющей снизить лучевую нагрузку [63]. Синусит следует исключать у всех пациентов с МВ, имеющих клинические симптомы их поражения околоносовых пазух (Приложение 4. Рис .12).

Поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства при муковисцидозе (роль традиционных рентгенологических исследований, УЗИ, КТ и МРТ)

Для оценки состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства при муковисцидозе применяется целый спектр лучевых исследований, учитывая преимущественно молодой возраст больных, лучевые методы исследования, не связанные с лучевой нагрузкой приоритетны [11].

Основные лучевые симптомы поражения паренхиматозных органов при МВ

- Поражение поджелудочной железы (атрофия, кальцификация поджелудочной железы, связанная с хроническим панкреатитом, кисты разного размера и количества, могут заменить всю поджелудочную железу - цистоз [73]
- Поражение печени (жировая инфильтрация печени (стеатоз), очаговый билиарный цирроз с портальной гипертензией и желчными камнями) Пациенты чаще бессимптомны, но заболевание печени является второй наиболее распространенной причиной смерти при МВ (2,2%) 6-8% лиц с МВ имеют потенциально смертельное заболевание печени, которое требует ее трансплантации [40].
- Поражение селезенки - спленомегалия в результате портальной гипертензии, селезеночные инфаркты или субкапсулярные гематомы [33].

Рентгенография органов живота мало информативна, имеет высокую дозу облучения и поэтому используется только для выявления острой кишечной непроходимости. Исследования с бариевой взвесью не используются, так как считается, что она может вызвать кишечную обструкцию у пациентов с МВ, вместо нее применяется пероральное контрастирование водорастворимыми йод-содержащими контрастными препаратами. Такой тип исследований продолжают использоваться как для диагностики, так и для разрешения инвагинации при МВ. Также обзорная рентгенография брюшной полости показывает типичные кальцификации поджелудочной железы, возникающие в результате хронического панкреатита при МВ, располагающиеся в левом верхнем квадранте, прилегающем к позвоночнику.

Использование рентгенографии в раннем постнатальной периоде позволяет выявить мекониальную непроходимость. Блокада кишечника новорожденных наблюдается у 15-20 % новорожденных с МВ [47]. Меконий состоит из материалов, проглатываемых плодом во время беременности, таких как кишечные эпителиальные клетки, слизь, амниотическая жидкость. При МВ слизистые железы тонкого кишечника производят густые выделения, поэтому меконий иногда становится ненормально липким и уплотняется, вызывая механическую непроходимость в подвздошной кишке, также это может происходить у подростков после прекращения приема ферментов поджелудочной железы. При рентгенографии определяется значительное расширение кишечника над препятствием, с наличием в нем жидкости, тогда как ниже этого уровня подвздошная кишка спазмирована. Изменения выявляются вскоре после рождения, обычно в течение 24-48 часов, сопровождаются вздутием живота и рвотой. Ультразвуковая визуализация выявляет расширенные петли тонкой кишки, содержащие внутрипросветный гиперэхогенный материал без движения его при надавливании датчиком. КТ демонстрирует расширенные петли тонкой кишки с уровнями жидкости и фекальным материалом в их просвете («фекалии тонкой кишки»). Инвагинация чаще встречается у пациентов с МВ, чем у населения в целом (1% педиатрических пациентов) [6].

УЗИ и МРТ используются, как методы визуализации при пренатальной диагностике МВ и его ранних постнатальных осложнений. У плодов с МВ выявляется гиперэхогенный кишечник при УЗИ во время второго и третьего триместров беременности. Кишечник считается гиперогенным, если его эхогенность равна или больше, чем у соседней подвздошной кости [7]. Это может быть выявлено и у нормальных плодов (в 0,1-1,8%), однако риск диагноза МВ в такой ситуации возрастает, если это сочетается с дилатацией кишечника или отсутствием желчного пузыря [64].

Гепатобилиарные проявления МВ распространены, включают жировую инфильтрацию печени (стеатоз), очаговый билиарный цирроз с портальной гипертензией и желчными камнями. Поражение чаще протекает бессимптомно, но заболевание печени является второй наиболее распространенной причиной смерти при МВ (2,2%) и примерно 6-8% лиц с МВ имеют потенциально смертельное заболевание печени, которое требует ее трансплантации [40]. Считается, что это связано с вязкостью выделений и затруднением тока желчи, приводящим к обструкции желчных протоков. Признаки заболевания печени обычно развиваются до или в период полового созревания [39]. Абдоминальное ультразвуковое сканирование выявляет гиперэхогенную печень из-за ее диффузной жировой инфильтрации. Билиарные камни присутствуют у 4-12% пациентов, они чаще всего состоят из холестерина и возникают в следствие панкреатической недостаточности и изменения состава желчи [6]. Также у пациентов с МВ абдоминальное ультразвуковое сканирование часто выявляет камни желчного пузыря, спленомегалию в результате развития портальной гипертензии, иногда осложненную селезеночными инфарктами или субкапсулярными гематомами.

При использовании ультразвукового метода исследования и МРТ хорошо оценивается структура печени и состояние желчевыводящих путей, благодаря чему могут быть выявлены проявления холестаза, связанного с нарушением реологии желчи и признаки развития вторичного цирроза печени, сопровождающегося спленомегалией и портальной гипертензией. Поджелудочная железа поражается почти у 90% всех случаев МВ (Приложение 4. Рис. 13).

В последние годы предлагается проведение перфузионных КТ и МРТ исследований для оценки функционального состояния поджелудочной железы - методика, которая позволяют оценить кровоснабжение органа, и его выделительную функцию. Применяются сравнительно недавно, вероятно будут эффективны для подготовки перед трансплантацией. Имеют ряд серьезных недостатков – длительность исследования (некомфортность, невозможность выполнения у тяжело больных), большая лучевая нагрузка, использование йод-содержащих контрастных веществ при КТ.

Автолиз поджелудочной железы из-за ее вязких ферментов и затрудненного оттока может начинаться во время внутриутробного периода, в последствии это приводит к фиброзу, атрофии и замене поджелудочной железы жировой тканью [65], что приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы и мальабсорбции у 90% пациентов с МВ [62]. По данным De Boeck et al., 2005, панкреатит может быть первым проявлением МВ (с частотой 1,2 %), чаще возникает в подростковом возрасте [25]. Таким образом, панкреатит - важный дифференциальный диагноз, который следует учитывать в контексте пациента с МВ, страдающего острой абдоминальной болью. КТ и МРТ у пациентов с МВ на уровне селезеночной вены выявляют полную замену поджелудочной железы жировой тканью (рис. 14). Конкременты в желчном пузыре и в Вирсунговом протоке, билиарные камни присутствуют у 4 -12% пациентов с МВ [6].

Аппендицит относительно редко встречается у пациентов с МВ (уровень заболеваемости составляет 1-2% по сравнению с 7% среди населения в целом). КТ выявляет растянутый аппендикс с утолщением его стенок и уплотнением параппендикулярной жировой клетчатки.

Заключение

Лучевая картина муковисцидоза разнообразна, стерта, мало специфична при проведении традиционного рентгенологического исследования. Оценка лучевой картины важна для тактики ведения пациентов с муковисцидозом. КТ с применением ВРКТ является экспертной методикой в оценке распространенности поражения бронхолегочной системы при муковисциозе, тяжести его течения и присоединения осложнений (воспаление, легочное кровотечение, легочная гипертензия, пневмоторакс, эмпиема плевры). Применение МРТ позволяет определить степень поражения трахеобронхиального дерева, сопутствующие инфильтративные изменения в легочной ткани и сосудистые нарушения, МРТ не связана с лучевой нагрузкой и может быть альтернативным методом обследования больных с муковисцидозом. Для оценки поражения органов живота приоритетным является использование УЗИ, не несущего лучевую нагрузку.

Алгоритм лучевого обследования больных муковисцидозом:

- Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях при первичном обращении не зависимо от возраста пациента, при отсутствии возможности выполнения КТ, основной метод обследования, выполняется 1 раз в 2 года, внеочередно при обострении.
- Низкодозная компьютерная томография грудной клетки (предлагается протокол 1 мА / кг для детей и молодых взрослых весом <50 кг в сочетании с напряжением на трубке 100 кВт) – основной метод обследования, выполняется 1 раз в 2 года, внеочередно при обострении.
- КТ-исследование «на выдохе» - для оценки проявлений бронхиальной обструкции (при невозможности выполнения КИФВД)
- КТ-ангиография – для оценки состояния легочной артерии (ТЭЛА, ЛГ), бронхиальных артерий (поиск источника кровотечения)
- МРТ органов грудной клетки (оценка воспалительных изменений в стенках бронхов и состояния бронхиальных артерий) – альтернатива КТ при невозможности ее выполнения
- Перфузионная сцинтиграфия (оценка перфузии в легочной ткани, перед трансплантацией)
- Конусно-лучевая томография для оценки состояния околоносовых пазух (при первичном обращении, в последующем – 1 раз в 2 года)
- Обзорная рентгенография живота при подозрении на наличие кишечной непроходимости (мекониальный илеус)
- Ирригоскопия с использованием водорастворимых йодосодержащих контрастных препаратов (для оценки состояния толстой кишки, по показаниям)
- УЗИ органов живота - основной метод контроля состояния паренхиматозных органов, выполняется 1 раз в год, внеочередно при абдоминальной боли
- МРТ органов живота – дополнительный метод исследования, для уточнения изменений, выявленных при УЗИ
- Остеоденситометрия – 1 раз в 2 года

Частота проведения лучевых исследований при МВ представлена в таблице 4.

Таблица 4. Кратность проведения лучевых исследований при муковисцидозе

Вид обследования	При первичном обращении	Ежегодно	Каждые 2 года	При обострении
Рентгенография органов грудной клетки (в 2 проекциях)	+		+	+
Низкодозная КТ органов грудной клетки			+	+
Конуснолучевая КТ околоносовых пазух	+		+	+
Остеоденситометрия			+	
УЗИ органов живота		+		
МРТ органов живота				+
Перфузионная стинтиграфия				+

Список литературы

1. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких СПб.:Э-ЛБИ-СПб, 2015. – 176 с.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. МУКОВИСЦИДОЗ. Монография под редакцией проф. Капранова Н.И., проф. Каширской Н.Ю. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014, с
3. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. // М.:Медицина. 1995. -188с.
4. Придвижкина Т.С., Кондратов И.А., Орлов А.В. Компьютерная томография в оценке легочных проявлений муковисцидоза у детей // Пульмонология. 2004.№2. С.13–17.
5. Флото Р.А., Оливьер К.Н., Сайман Л. и др 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. – 32 с.: ил.
6. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 1996; 16:871–893.
7. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Karam AK et al., Factors associated with fetal demise in fetal echogenic bowel. Am J Obstet Gynecol. 2001 Nov;185(5):1039-43.
8. Aziz ZA, Davies JC, Alton EW et al. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. Thorax 2007;62:181–186.
9. Bauman G, Lutzen U, Ullrich M, et al. Pulmonary functional imaging: qualitative comparison of fourier decomposition MR Imaging with SPECT/CT in porcine lung. Radiology. 2011;260:551–559.
10. Bauman G, Scholz A, Rivoire J, et al. Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: in vivo validation with hyperpolarized (3) He and dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Med. 2013;69:229–237.
11. Bilgin M, Burgazli M, Toprak H et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of abdominal complications of cystic fibrosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16 Suppl 4:48-51.
12. Bilton D. Azithromycin in bronchiectasis: evidence in children? Lancet Respir Med. 2013 Oct;1(8):587-589.
13. Bonnel AS, Song SM, Kesavarju K, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. Pediatr Pulmonol 2004;38:396– 405.
14. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. JAMA. 2007;298:1787–1793.
15. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1951–1958.
16. Brody AS, Klein JS, Molina PL, et al. High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr 2004;145:32–38.
17. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. J Thorac Imaging 2006; 21:14–21.
18. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1128–1132.
19. Brody AS, Tiddens H A. W. M., Castile R G. C Computed Tomography in the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease Am J Respir Crit Care Med 2005 Vol 172. pp 1246–1252
20. Castellani C. , Alistair J.A. Duff, et al. Review ECFS best practice guidelines: the 2018 revision Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 153–178
21. Cho SH, Min HJ, Han HX, et al. CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;135:404–408.
22. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. Pediatr Radiol. 1974;2:101–105.
23. Cody DD, Moxley DM, Krugh KT, et al. Strategies for formulating appropriate MDCT techniques when imaging the chest, abdomen, and pelvis in pediatric patients. AJR Am J Roentgenol 2004;182:849–59.
24. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:943–950.
25. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C et al., Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006 Jul;61(7):627-35.

26. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax. 2006;61:80–85.
27. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173: 199–203.
28. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? Pediatr Radiol 2006;36:50–53.
29. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. Radiology. 2004;231:434–439
30. de Jong PA, Tiddens W. M. Cystic Fibrosis–Specific Computed Tomography Scoring Am Thorac Soc 2007 Vol 4. pp 338–342.
31. Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, et al. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. Eur J Radiol 2001; 37:54–59.
32. Donadieu J, Roudier C, Saguintaah M, et al. Estimation of the radiation dose from thoracic CT scans in a cystic fibrosis population. Chest. 2007;132:1233–1238.
33. Efrati,O, Barak A, Modan-Moses D, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. Eur J GastroenterolHepatol. 2003;15:1073-1078.
34. Eggesbø HB, Dølvik S, Stiris M, et al. Complementary role of MR imaging of ethmomaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis. Acta Radiol. 2001;42:144–150.
35. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. Acta Radiol. 2002;43:21–28.
36. Eichinger M, Heussel CP, Kauczor HU, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. J Magn Reson Imaging. 2010;32:1370–1378.
37. Eichinger M, Optazaite DE, Kopp-Schneider A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. Eur J Radiol. 2012;81:1321–1329.
38. Eichinger M, Puderbach M, Fink C et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis–initial results. Eur Radiol 2006; 16: 2147–2152
39. Feigelson J, Anagnostopoubos C, Poquet M, et al. Liver cirrhosis in cystic fibrosis: therapeutic implications and long term follow up. Arch Dis Child 1993; 68:653-657.
40. Genyk YS, Quiros JA, Jabbour N, et al. Liver transplantation in cystic fibrosis Curr Opin Pulm Med. 2001 Nov;7(6):441-7.
41. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global osteitis scoring scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. Clin Otolaryngol. 2010;35:455–461.
42. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. Chest 2003;123:1655–1663.
43. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: Clinical characteristics, diagnosis, and management. Pediatr Pulmonol. 2000;30:481–489.
44. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008;246:697–722.
45. Heimann T, Eichinger M, Bauman G, et al. Automated scoring of regional lung perfusion in children from contrast enhanced 3D MRI. Proceedings of SPIE. San Diego, CA, USA;2012:8315–8329.
46. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. Radiology 1999; 213: 537–544
47. Hen J, Doban iT, Touboukian RJ. Meconium plug syndrome associated with cystic fibrosis and Hirschsprung's disease. Pediatrics 1980; 66:466-468.
48. Hopkins SR, Wielputz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. J Appl Physiol. 2012;113:328–339.
49. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. Chest 2006;130:1424–1432.
50. Ley S, Puderbach M, Fink C et al. Assessment of hemodynamic changes in the systemic and pulmonary arterial circulation in patients with cystic fibrosis using phase-contrast MRI. Eur Radiol 2005; 15: 1575–1580
51. Lobo J, Rojas-Balcazar JM, Noone PG. Recent advances in cystic fibrosis. Clin Chest Med. 2012;33:307–328.
52. Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, de Bruijne M, et al. Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease?. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):844-57.

53. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. Thorax. 2009;64:876–882.
54. Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. Thorax. 2012;67:509–516.
55. O'Connell OJ, McWilliams S, McGarrigle A, et al. Radiologic imaging in cystic fibrosis: cumulative effective dose and changing trends over 2 decades. Chest. 2012;141(6):1575-1583.
56. Olivier KN., Weber DJ., Wallace Jr., et al. Non-tuberculous mycobacteria: multicentre prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003 15: 828-834
57. Optazaite DE, Eichinger M, Niemann A, et al. Visualization of dilated bronchial arteries using contrast-enhanced magnetic resonance angiography in cystic fibrosis patients – correlation to parenchymal lung changes. Am J Resp Crit Care Med. 2010;181:1816.
58. Puderbach M, Eichinger M. The role of advanced imaging techniques in cystic fibrosis follow-up: is there a place for MRI? Pediatr Radiol. 2010;40:844–849.
59. Robertson M. B., Choe K. A., Joseph P. M. Review of the Abdominal Manifestations of Cystic Fibrosis in the Adult Patient RadioGraphics 2006; 26:679 – 690
60. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, et al. Composite spirometric–computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:588–593.
61. Robinson TE. Computed Tomography Scanning Techniques for the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease Proc Am Thorac Soc 2007 Vol 4. pp 310–315,
62. Rosenstein BJ, Cutting GR What is a cystic fibrosis diagnosis? J Pediatr. 1998 Apr;132(4):589-95.
63. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? Dent Clin North Am. 2008;52:707–730.
64. Scotet V, De Braekeleer M, Audrézet MP, et al., Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346 000 pregnancies. J Med Genet. 2002 Jun;39(6):443-8.
65. Sequeiros IM, Hester K, Callaway M, et al., MRI appearance of the pancreas in patients with cystic fibrosis: a comparison of pancreas volume in diabetic and non-diabetic patients. Br J Radiol. 2010 Nov;83(995):921-6
66. Siegel MJ. Multiplanar and three-dimensional multi-detector row CT of thoracic vessels and airways in the pediatric population. Radiology 2003;229:641–50..
67. Stratton A, Murphy T, Laczek J. Atrophic-appearing pancreas on magnetic resonance cholangiopancreatography as initial presentation of cystic fibrosis. Hawaii J Med Public Health. 2012;71(6):151-154.
68. Tack D., Gevenois, P.A. Multi-detector row CT pulmonary angiography: comparison of standard-dose and simulated low-dose techniques. Radiology. 2005 Jul;236(1):318-25.
69. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, et al. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. Pediatr Pulmonol. 2003; 35:441–445.
70. Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:343–346.
71. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;34:228–231.
72. van Beek EJR, Hill C, Woodhouse N et al. Assessment of lung disease in children with cystic fibrosis using hyperpolarized 3-Helium MRI: comparison with Shwachman score, Chrispin-Norman score and spirometry. Eur Radiol 2007; 17: 1018–1024
73. van Rijn RR1, Schilte PP, Wiarda BM et al., Case 113: pancreatic cystosis Radiology. 2007 May;243(2):598-602.
74. Venkatraman R, Raman R, Raman B, et al., Fully automated system for three-dimensional bronchial morphology analysis using volumetric multidetector computed tomography of the chest. J Digit Imaging 2006;19:132–139.
75. Wielpu¨tz MO, Eichinger M, Weinheimer O, et al. Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis - correlation with pulmonary function testing. J Thorac Imaging. 2013;28:104–113.

11. Оценка функции внешнего дыхания при муковисцидозе

Разработчики: А.В. Черняк– к.м.н., Е.Г. Фурман – д.м.н., проф., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., В.В. Шадрина – к.м.н.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: Н. И. Капранов– д.м.н., проф., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., .- к.м.н. , Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф, Каримова И. П.- к.м.н. , Гембицкая Т. Е– д.м.н., проф., Н. И. Капранов– д.м.н., проф., Степаненко Т.А.- к.м.н., С.Ю. Семыкин – к.м.н., О.И. Симонова – д.м.н., Никонова В. С.- к.м.н., Орлов А. В.- к.м.н., Протасова Т А., Сергиенко Д. Ф. – д.м.н., Назаренко Л.П. - д.м.н., проф.

Муковисцидоз (МВ) – системное наследственное заболевание, характеризующееся поражением желез внешней секреции. Радиоизотопное сканирование легких младенцев показало, что у детей с МВ легочная функция является сохранной при рождении и в раннем возрасте [1,2]. В дальнейшем развивается хроническое воспаление бронхолегочной системы, что приводит к сужению бронхиального просвета и ограничению скорости воздушного потока на выдохе, т.е. к обструктивным нарушениям функции внешнего дыхания (ФВД). Изменения в бронхолегочной системе при МВ развиваются поэтапно. Полагают, что обструкция мелких дыхательных путей является первичным и ранним проявлением заболевания при МВ [3,4]. Предсказать динамику изменения показателей ФВД у конкретного пациента практически невозможно [4,5], поэтому необходимо регулярно проводить исследование ФВД у больных МВ даже при отсутствии респираторных симптомов при посещении больным центра муковисцидоза.

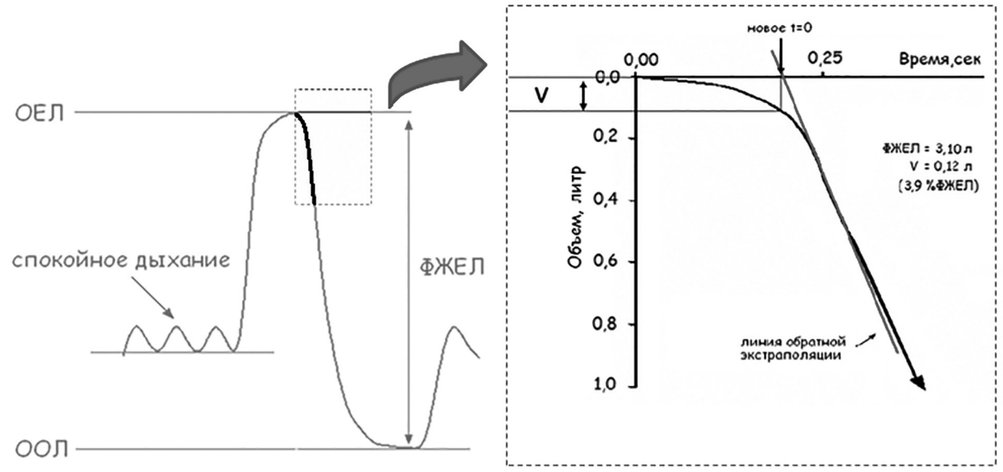
Исследование ФВД должны проводить квалифицированные специалисты на регулярно калибруемом оборудовании [6,7]. Спирометрия - самый простой и воспроизводимый метод измерения ограничения скорости воздушного потока, который можно рассматривать как первый, начальный этап исследования ФВД. В зависимости от усилий пациента при выполнении дыхательных маневров различают: 1) спокойную спирометрию – измерение при спокойном дыхании и 2) форсированную спирометрию – измерение, при котором пациент прикладывает максимальные усилия на вдохе/выдохе и регистрируется петля поток-объем. Основными показателями спокойной спирометрии являются жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и ее составляющие (ёмкость вдоха (Евд) и резервный объем выдоха (РОвыд)); форсированной спирометрии - форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), пиковая скорость выдоха (ПСВ), отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ. Форсированная спирометрия, в отличие от измерения ЖЕЛ, позволяет не только оценить объем легких, но и скорость воздушного потока. Поэтому в клинической практике именно форсированная спирометрия является наиболее распространенным методом исследования ФВД, которую чаще всего называют просто «спирометрия». Далее под термином спирометрия будет подразумеваться форсированная спирометрия.

Результаты спирометрии во многом зависят от правильности выполнения дыхательных маневров. Для корректной интерпретации показателей ФВД необходимо быть уверенным в том, что исследование проведено правильно и соответствует критериям качества [7,8]. Ниже представлены критерии, соблюдение которых позволит получить достоверные результаты спирометрии. При объяснении процедуры исследования и соответствующей тренировке дети старше 5 лет, как правило, могут выполнить технически приемлемые маневры спирометрии [9]. У детей младше 5 лет данные спирометрии ненадежны и менее информативны [10]. В кабинете ФВД, в котором обследуются маленькие дети, должна быть очень доброжелательная атмосфера, возможно использование игрушек, соответствующих возрасту маленьких пациентов. Хорошие результаты дает применение визуальной "обратной связи" (изображение свечей или других картинок на дисплее спирометра, меняющихся при выполнении ребенком дыхательного маневра). Даже если первые попытки были неудачными, продолжение исследования в большинстве случаев позволяет ребенку привыкнуть к обстановке и лучше выполнить маневр [7,8].

Критерии качества форсированной спирометрии

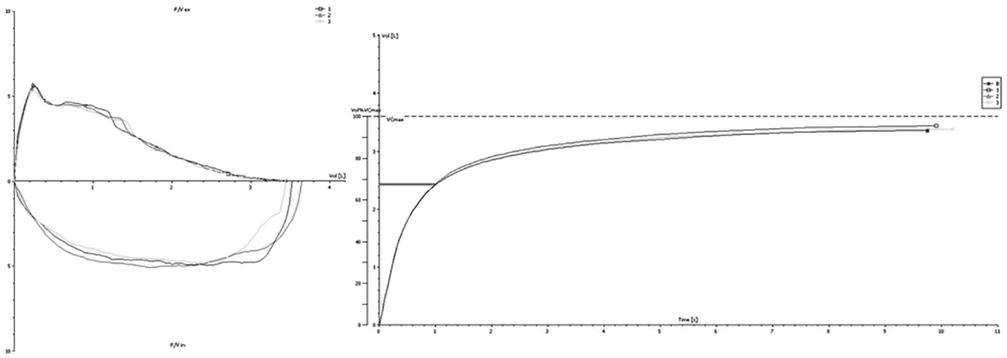
1.	Выдох должен быть резким с самого начала (объем обратной экстраполяции кривой объем-время, определяющий момент начала выдоха, должен быть менее 5% ФЖЕЛ или 150 мл (берется наибольший из этих показателей) (рис.1)). В результатах исследования должна присутствовать величина объема обратной экстраполяции.
2.	Продолжительность выдоха должна составлять не менее 3 сек для детей младше 10 лет и не менее 6 сек у лиц старше 10 лет или кривая «объем-время» достигает плато (изменение объема в течение 1 сек не должно превышать 25 мл). При выраженном снижении скорости воздушного потока длительность выдоха до достижения плато может быть более 15 сек.
3.	Выдох должен проводиться с максимальным усилием от начала и до самого его конца.
4.	Выдох не должен прерываться кашлем на протяжении первой секунды форсированного выдоха.
5.	Необходимо зарегистрировать не менее трех технически удовлетворительных маневров, соответствующих вышеперечисленным критериям. Разница между ФЖЕЛ или $ОФВ_1$ в 2 лучших маневрах (воспроизводимость) не должна превышать 150 мл (рис.2); если абсолютные значения ФЖЕЛ не превышают 1 л, допустимая разница между ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ должна составлять не более 100 мл.*

Примечание: * - Если разница между выполненными технически приемлемыми маневрами не соответствует этим критериям, рекомендуется провести дополнительные маневры, однако нежелательно выполнять за одно исследование более 8 маневров. Иногда между маневрами пациенту следует дать отдохнуть в течение нескольких минут.



а) б)

Рисунок 1. Объем обратной экстраполяции: а) спирограмма форсированного выдоха; б) увеличение начальной части форсированного выдоха: на спирограмме форсированного выдоха строится касательная к наиболее крутому участку кривой (линия обратной экстраполяции), где скорость выдоха является максимальной. Пересечение этой касательной с горизонтальной прямой, проведенной из точки начала форсированного выдоха, определяет новое время отсчета первой секунды для определения объема форсированного выдоха за 1 секунду. Перпендикуляр с t=0, опущенный на кривую объем-время, и есть объем обратной экстраполяции. Этот показатель не должен превышать 5% от ФЖЕЛ, или 150 мл (0,150 л) (берется наибольший из этих показателей).



а) б)

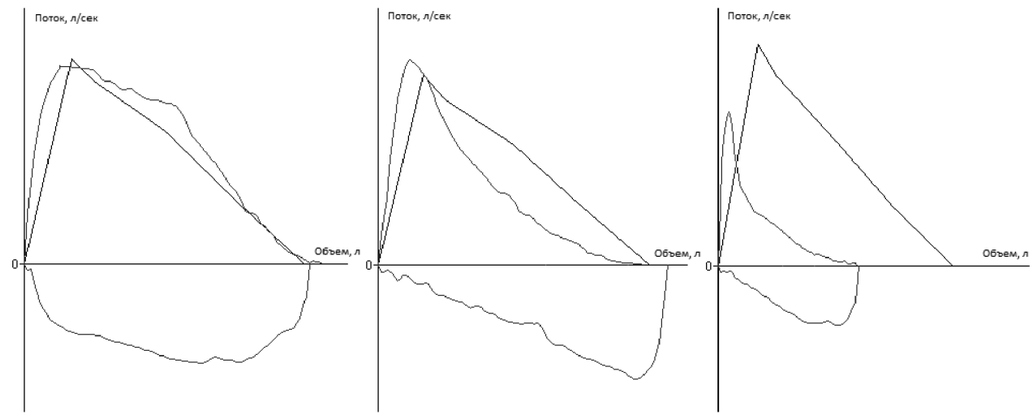
Рисунок 2. Три технически удовлетворительных маневра ФЖЕЛ, соответствующих критериям воспроизводимости: а) кривая поток-объем, б) спирограмма форсированного выдоха. ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, объем обратной экстраполяции, $Т_{ПОСвыд}$ и длительность выдоха в 3 попытках хорошо воспроизводимы (1 попытка: 3,43 л, 2,44 л, 1,36 %, 43 мсек и 9,92 сек; 2 попытка: 3,35 л, 2,42 л, 1,22 %, 43 мсек и 9,74 сек; 3 попытка: 3,37 л, 2,41 л, 1,32 %, 46 мсек и 10,19 сек, соответственно).

При интерпретации результатов спирометрии оценивают не только количественные показатели, но и форму петли поток-объем. Количественные значения соотносят с должными значениями, которые рассчитываются для каждого конкретного пациента с учетом его пола, возраста, роста и расы. При использовании должных величин следует избегать экстраполяции за указанный диапазон роста и возраста [7,8].

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ). $ОФВ_1$ – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии. Этот показатель относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. По данным популяционных исследований $ОФВ_1$ представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких [11]. У здорового человека это соотношение составляет более 0,75–0,80, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и показатель отношения несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушного потока высокая, поэтому отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ у них, как правило, выше, и составляет более 0,90 [11]. При обструктивных нарушениях отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ снижается ниже указанных значений, поскольку $ОФВ_1$ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом может также снизиться, но, как правило, в меньшей степени. Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ определяют по технически удовлетворительному маневру с наибольшей суммой ФЖЕЛ и $ОФВ_1$. При легочной рестрикции без обструктивных изменений $ОФВ_1$и ФЖЕЛ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или немного выше. Программное обеспечение современных спирометров автоматически рассчитывает и позволяет выводить нижнюю границу нормы для соответствующего возраста как на монитор прибора, так и в выводимый на печать протокол исследования.

Помимо определения количественных значений важную роль играет анализ формы петли поток-объем. Форма петли дает важную информацию о нарушении физиологии дыхания, чем просто сравнение количественных значений с порогом нормы. У здорового человека при правильно выполненном маневре сразу после достижения пика выдоха начинается плавное снижение скорости потока, поэтому кривая поток–объем обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника, основанием которого является ФЖЕЛ, а вершина соответствует ПСВ. Как восходящая, так и нисходящая части кривой форсированного выдоха приближаются к прямой линий. Вариантом нормы считаются и кривые, у которых на нисходящей части появляется своеобразное «колено» (рис.3,а). Такие кривые свойственны молодым людям. С возрастом эластичность легочной ткани уменьшается, и скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, поэтому у пожилых людей может нарушаться линейность нисходящей части кривой поток-объем в дистальном отделе.

На начальных этапах заболевания петля поток-объем ничем не отличается от должной, и только позже, когда экспираторные потоки снижаются, экспираторная кривая поток-объем больного МВ располагается под должной кривой (рис.3,б). Такое сопоставление кривых предоставляет ценную информацию: это указывает, что у пациента значительное снижение площади под кривой и, следовательно, легочной вентиляции. Вогнутая форма кривой и пологая нисходящая часть свидетельствуют об обструктивных процессах. При выраженной обструкции у больных МВ обычно происходит снижение как ОФВ1, так и ФЖЕЛ, что указывает на наличие «воздушных ловушек» (рис.3,в).



а) б) в)

Рисунок 3. Петли поток-объем у больных МВ: а) без нарушений ФВД: ФЖЕЛ=3,65 л (106 % долж.), $ОФВ_1$ = 3,19 л (106 % долж.), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 87%, длительность выдоха = 6,68 сек, объем обратной экстраполяции = 0,08 л (2,17 %);-б) с обструктивными нарушениями легкой степени: ФЖЕЛ=3,78 л (97 % долж.), $ОФВ_1$ = 2,61 л (76 % долж.), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 69%, длительность выдоха = 12,72 сек, объем обратной экстраполяции = 0,14 л (4,23 %); в) с выраженными обструктивными нарушениями: ФЖЕЛ=3,04 л (59 % долж.), $ОФВ_1$ = 1,93 л (44 % долж.), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 63%, длительность выдоха = 7,05 сек, объем обратной экстраполяции = 0,04 л (1,32 %).

Для оценки тяжести вентиляционных нарушений в большинстве случаев используют степень отклонения $ОФВ_1$ от должного значения. Было показано, что в большинстве случаев $ОФВ_1$ коррелирует с тяжестью симптомов и прогнозом заболевания [12-15], тем не менее корреляции не позволяют точно предсказывать тяжесть и течение болезни у конкретного пациента [16].

Классификация тяжести нарушений ФВД [16]

Степень тяжести	$ОФВ_1$, % долж.
Легкая	более 70
Умеренная	60–69
Средне-тяжелая	50–59
Тяжелая	35–49
Крайне тяжелая	менее 35

Для определения тяжести обструктивных нарушений не рекомендуется использовать отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, поскольку при прогрессировании заболевания $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ снижаются, а их соотношение может быть близким к нормальному. Тем не менее, отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ помогает

оценить тяжесть вентиляционных нарушений у людей с исходно большим объемом легких. В этих случаях $ОФВ_1$/ФЖЕЛ может быть очень низким (0,50 и менее), а $ОФВ_1$будет соответствовать обструкции легкой степени.

$ОФВ_1$, как уже было сказано ранее, является наиболее воспроизводимым параметром спирометрии [10], и его используют для мониторинга функционального статуса больных МВ и оценки эффективности проводимой терапии [17-21]. Важно помнить о вариабельности спирометрических показателей, которая при МВ выше, чем у здоровых лиц [22-24]. Высокая вариабельность, по-видимому, обусловлена кашлем и отхождением мокроты во время форсированных маневров [25]. С целью минимизации вариабельности результатов и точности измерений спирометрию следует проводить после физиотерапии и ингаляционной лекарственной терапии. Небольшие изменения спирометрических показателей могут переоцениваться, приводя к ложно-положительным результатам. Cooper P.J. с соавт. показали, что у больных МВ изменение $ОФВ_1$ более чем на 5,8 % является достоверным [23]. Было показано, что скорость падения $ОФВ_1$ является более чувствительным показателем, чем сам $ОФВ_1$ для прогноза течения МВ [26]. Скоростные спирометрические показатели (такие как максимальная усредненная объемная скорость выдоха - $СОС_{25-75}$, максимальные объемные скорости на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ) ещё более вариабельны, и на них не стоит обращать внимание при интерпретации результатов. Поэтому даже прирост их более чем на 30% может указывать лишь на незначительное улучшение.

Дополнительные исследования

Дополнительные исследования играют важную роль в диагностике функциональных нарушений и прогнозе у больных МВ.

Измерение легочных объемов

Под термином «измерение легочных объемов», как правило, подразумевают измерение статических легочных объемов – внутригрудного объема легких (ВГО), общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и ЖЕЛ. Определяющим этапом при оценке легочных объемов является измерение ВГО, так называемого конечного экспираторного объема при спокойном дыхании. Самым распространенным методом измерения ВГО является бодиплетизмография. При выраженной обструкции измеренный этим методом объем легких может быть завышенным, поскольку у таких пациентов колебания ротового давления при перекрытии дыхательных путей отстают от колебаний альвеолярного давления [27]. Ошибка может быть сведена к минимуму при проведении исследования с частотой дыхания менее 60 в минуту [28]. У детей завышение объема легких может быть обусловлено нестандартными перепадами альвеолярного давления из-за очень податливой грудной клетки [29]. Для больных МВ характерно повышение воздушности лёгочной ткани - статическая гиперинфляция легких. О наличии гиперинфляции легких свидетельствует повышение ВГО. В исследовании Kraemer было показано наличие гиперинфляции легких у младенцев с МВ [30]. У взрослых больных МВ, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, гиперинфляция легких была выявлена у 94 % обследуемых пациентов, при этом степень гиперинфляции нарастала по мере увеличения обструктивных нарушений легочной вентиляции [31]. Было показано, что при МВ увеличение ВГО намного меньше, чем у больных с эмфиземой и такой же тяжестью обструкции. Возможно, это обусловлено воспалительным процессом, хронической инфекцией и фиброзом, что ограничивает расширение объема легких. Истинная эмфизема у больных МВ встречается нечасто. У детей, умерших в возрасте до 2 лет, при аутопсийном исследовании эмфизему не выявляли [32]. С возрастом частота встречаемости эмфиземы возрастает [33,34], и у взрослых больных МВ медиана индекса эмфиземы (отношение объема эмфиземы к объему легких) равна примерно 15 % [33]. Эти данные указывают, что МВ является в большей степени болезнью проводящих дыхательных путей, а не респираторной зоны. Сужение бронхиального просвета у больных МВ приводит к замедлению опорожнения и задержке воздуха в легких – воздушным ловушкам. О наличии воздушных ловушек свидетельствует увеличение ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ [35,36]. Измерение гиперинфляции легких и воздушных ловушек позволяет оценить степень тяжести вентиляционных нарушений у больных МВ, но не является определяющим для выбора лечебной тактики.

Оценка равномерности вентиляции легких

При МВ сочетание обструкции дыхательных путей и деструкции легочной ткани приводит к неравномерности распределения вентиляции. Измененные области легких увеличивают физиологическое мертвое пространство, что приводит к увеличению вентиляции мертвого пространства. В результате нарушается насыщение легочной венозной крови кислородом и, следовательно, развивается гипоксемия. Для оценки равномерности распределения вентиляции у больных МВ широкое распространение получил метод вымывания азота при множественном дыхании [37,38]. Метод основан на простом принципе сохранения масс. Пациент присоединяется к системе в конце спокойного выдоха и дышит 100% кислородом. Выдыхаемый газ собирается, пока концентрация азота в конце выдоха не снизится до 1/40 (2,5 %) от начальной концентрации. Чтобы оценить неравномерность вентиляции легких вычисляют индекс легочного клиренса (lung clearance index, LCI) по следующей формуле [39]:

$$LCI = V/ФОЕ, \text{ где}$$

где V – суммарный выдыхаемый объем (т.е. общая сумма объемов выдоха при спокойном непрерывном дыхании) во время проведения теста вымывания газа методом множественного дыхания; ФОЕ – функциональная остаточная емкость,

Для оценки неравномерности вентиляции были предложены и другие критерии, такие как LCI5 (снижение концентрации до 1/20 (5 %) от начальной концентрации) и другие [40-42]. Gustafsson с коллегами предложили для оценки LCI использовать вымывание инертного газа гексафторида серы (SF_6) [43]. Исследования у детей с МВ (в возрасте 3-18 лет) показали, что показатели равномерности вентиляции достоверно отличаются от таковых у здоровых детей, даже у больных с нормальными спирометрическими показателями [43,44]. При исследовании неравномерности вентиляции у 97 больных МВ (в возрасте от 6 до 27 лет) были выявлены достоверные корреляционные связи LCI как с $ОФВ_1$ (R=-0,714), так и с пиковым потреблением кислорода при проведении кардио-респираторного нагрузочного теста ($V'O_{2пик}$: R=-0,363) [39].

Установлено, что увеличение LCI более чем на 17% по сравнению с предыдущим измерением LCI у клинически стабильных пациентов старше 6 лет с МВ может указывать на раннее прогрессирование заболевания легких [45].

Исследование диффузионной способности легких

Измерение диффузионной способности легких (DL) является клинически информативным методом определения способности легких переносить кислород из альвеолярного газа в кровь. В клинической практике наибольшее распространение для измерения DL получил метод одиночного вдоха газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [46, 47]. На ранних стадиях МВ DL может быть повышена вследствие увеличения колебания плеврального давления, что приводит к притоку в грудную клетку большего объема крови. Кроме того, небольшие участки с бронхиальной окклюзией приводят к перераспределению кровотока к лучше вентилируемым альвеолам, растягивая легочное капиллярное ложе. Подобные механизмы повышения DL были описаны у больных с бронхиальной астмой [25]. Было показано, что с нарастанием обструкции и воздушных ловушек DL может снижаться [48-50]. Сохранные значения DL у большинства больных подтверждают, что основным патофизиологическим нарушением при МВ является ограничение воздушного потока дыхательных путей с минимальным повреждением альвеолярно-капиллярной структуры и увеличением вентиляционно-перфузионного отношения (V'/Q'). Снижение DL помогает идентифицировать больных МВ с тяжелой степенью легочной патологии [51]. Измерение DL также показано больным МВ с одышкой, несоразмерной тяжести обструкции.

Нагрузочные тесты

Объективное измерение переносимости физической нагрузки (толерантности) с помощью лабораторных или внелабораторных методов дает дополнительную к оценке ФВД важную информацию о состоянии здоровья больного МВ [52]. Лабораторное тестирование с помощью велоэргометра или тредмила позволяет оценить пиковое потребление кислорода ($V'O_{2пик}$) - параметр который позволяет оценить прогноз у больных МВ независимо от $ОФВ_1$ [53]. Было показано, что снижение толерантности к физической нагрузке значительно увеличивает риск летальности [52-54]. Причиной низкой физической толерантности является сочетание вентиляционных нарушений, сниженного питания и дисфункции периферических скелетных мышц. При этом низкий нутритивный статус и дисфункция периферической мускулатуры в большей степени, чем нарушение легочной функции, влияют на ограничение физических возможностей больных МВ [55-58]. Толерантность к физической нагрузке также можно оценить с помощью внелабораторных нагрузочных тестов по пройденному расстоянию, например, за 6 минут. Шестиминутный тест является простым и удобным методом оценки физического статуса большинства бронхолегочных и кардиологических больных, в том числе и больных МВ. Результаты этого теста сопоставимы с $V'O_{2пик}$ [59, 60] и позволяют прогнозировать выраженность одышки и степень десатурации при повседневной активности больных МВ [61], что позволяет более адекватно подбирать режимы терапии и реабилитации для таких больных. Десатурация во время исследования, как и небольшое расстояние, пройденное в тесте, являются независимыми прогностическими факторами [62, 63].

Особенности оценки функции внешнего дыхания у детей младше 6 лет

Разработка и внедрение методов оценки ФВД у детей раннего и дошкольного возраста с муковисцидозом (МВ) идет уже около 40 лет [64, 65]. За этот период опубликовано около 200 работ, посвящённых этой проблеме. В совместном заявлении Европейского Респираторного общества (ERS) / Американского торакального общества (ATS) [66] отмечается, что целый ряд методов осуществим у детей раннего и дошкольного возраста и их целесообразно использовать для раннего выявления отклонений со стороны функции легких у детей с МВ. Итогом обсуждения данного вопроса стало издание в 2013 году клинических рекомендаций/ заявления экспертной группы ATS по оценке функции внешнего дыхания у младенцев и дошкольников [**67**], в котором отдельные разделы адресованы МВ, где подчеркивается, методы осуществимы, существует коммерческое оборудование, разработаны нормативы и указывается, какую информацию дает при МВ каждый из методов.

В настоящее время при оценке ФВД у детей раннего и дошкольного возраста принято использовать следующие термины:

– «метод исследования младенческой ФВД», который применяется для обозначения исследования ФВД у спящих младенцев и маленьких детей (как правило, младше 2-летнего возраста);

– «метод исследования ФВД у дошкольников», использующийся для обозначения тестов, применяемых у бодрствующих детей (обычно в возрасте от 3-х до 6 лет).

Оценка ФВД у детей в возрасте 2 – 3 лет затруднено вследствие возрастных психологических особенностей этих детей. Они с трудом идут на контакт с врачом функциональной диагностики и не готовы выполнять его требования. Поэтому часто исследователи предпочитают отложить оценку ФВД до достижения пациентами возраста старше трех лет.

Рабочая группа ATS по оптимальным методам мониторинга ФВД при МВ, бронхолегочной дисплазии и рецидивирующих обструкциях у детей младше 6 лет выступила с целым рядом предложений [67].

– Для оценки ФВД у детей младше 6 лет были рекомендованы шесть методов. Они продемонстрировали свою безопасность, воспроизводимость и осуществимость. Однако, для применения этих методов, требовался специально обученный персонал, а дети должны были находиться в состоянии покоя или седации. Данные методы:

1. Метод исследования младенческой ФВД (метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC) и младенческая плетизмография).
2. Методы исследования ФВД у дошкольников:

- Спирометрия у дошкольников
- Оценка удельного специфического сопротивления дыхательных путей (sRaw)
- Оценка сопротивления дыхательных путей, измеренного техникой прерывания потока (Rint).
- Метод импульсных осцилляций (FOT)
- Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании (MBW)

– Поскольку исследование было проведено в Соединенных Штатах Америки, авторы указывали, что референсные значения для перечисленных методов были определены преимущественно для неиспаноязычных белых детей и зависели от конкретного устройства и используемой техники.

– Выбор теста для обнаружения патологических изменений был обусловлен конкретными заболеваниями органов дыхания, а также индивидуальными патофизиологическими особенностями пациента. Например, метод исследования младенческой ФВД (в частности, с помощью техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC)), позволял обнаруживать начальные изменения ФВД у детей с муковисцидозом в раннем возрасте. Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании обеспечивал наилучшее выявление патологических изменений у детей с МВ по сравнению со здоровыми в дошкольном возрасте путем обнаружения ранней неоднородной и локальной обструкции дыхательных путей при МВ.

– Также как у детей старшего возраста, регулярный мониторинг ФВД способен улучшить выявление ранних проявлений заболевания и обострений со стороны легких МВ у детей в возрасте до 6 лет, что позволит своевременно начать терапию. Сейчас, благодаря развитию технологий, становятся доступными наиболее чувствительные тесты для МВ, например, тест вымывания инертного газа при множественном дыхании (MBW) [68, 69].

– Краткая информация по преимуществам и недостаткам представленных выше методов приводится в сводной таблице (Таблица 1).

Таблица 1. Сводная таблица методов оценки ФВД у детей младше 6 лет

	RVRTC в грудном возрасте	Плетизмография в грудном возрасте	Спирометрия в дошкольном возрасте	sRaw в дошкольном возрасте	Rint в дошкольном возрасте	FOT в дошкольном возрасте	MBW, метод вымывания инертного газа
Коммерческое оборудование	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стандантизированный регламент	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Безопасность	Да*	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Осуществимость	Да*	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Достаточные справочные данные популяционного уровня	Нет†	Нет†	Да‡	Нет	Да‡	Да‡	Да‡
Измерение интрасубъектной вариабельности во время теста	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Отличие пациентов с заболеваниями от здоровой контрольной группы:							
Муковисцидоз	Да	Да	Да§	Да	Нет	Противоречивые данные	Да
Рецидивирующая бронхообструкция	Да	Нет	Да¶	Изучается	Да¶	Изучается	Вероятно, да

Значения аббревиатур:

FOT (forced oscillation technique) – метод форсированных осцилляций (импульсная осциллометрия),

MBW (multiple-breath inert gas washout) – метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания,

Rint (interrupter resistance) - определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока,

RVRTC (raised-volume rapid thoracoabdominal compression) - метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией,

sRaw (specific airway resistance) – специфическое удельное сопротивление дыхательных путей.
* В проведенных экспериментах с углубленной подготовкой.†
Данные справочного характера, не подтвержденные для коммерческих устройств.
‡ Преимущественно для белых детей нелатиноамериканского происхождения, зависит от конкретного использованного оборудования/метода.
§ Существенное совпадение между пациентами с муковисцидозом и контрольной группой; MBW более показателен в дошкольном возрасте.
¶ Ответ на бронходилататоры, по сравнению с базисными значениями, более показателен для различения пациентов с заболеваниями и здоровой контрольной группы.

Методы исследования ФВД у младенцев, детей раннего и дошкольного возраста

Метод исследования младенческой ФВД (метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC) и младенческая плетизмография). В основном применяется в крупных научно-исследовательских центрах и требует специального оборудования. Обследование возможно проводить у детей в возрасте от 6 месяцев и старше во время седации. Установлено, что отмечается снижение показателей форсированных экспираторных потоков при асимптомном МВ и у грудных детей с МВ, выявленных по результатам скрининга. В мультицентровом исследования младенческой ФВД в возрасте от 6 до 12 месяцев было показано изменение следующих показателей по сравнению со здоровыми младенцами (МОС75, ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ [69]. О большем снижении показателей функции легких в младенческом возрасте сообщается у больных с проявлениями легочных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [70]. В исследовании установлено повышение ФОЕ почти у 70% младенцев с МВ и увеличение ООЛ в 55% [71]. **Оценка сопротивления дыхательных путей, измеренного техникой прерывания потока (Rint).** Метод оценки сопротивления дыхательных путей путем прерывания воздушного потока (Rint) является быстрым, неинвазивным методом оценки вентиляционной функции, выполняемый при обычном дыхании обследуемого без использования дорогостоящего оборудования. При этой методике кратковременно перекрывается дыхательный поток (примерно на 100 мс). Сопротивление (Rint) рассчитывается из отношения изменения давления потока в дыхательных путях до или после окклюзии (в зависимости от техника). Это позволяет его использовать у детей дошкольного возраста - широко с 3-х лет [74].ATS совместно с ERS рекомендуют при исследовании вентиляционной функции методом Rint проводить окклюзию дыхательных путей во время выдоха. В настоящее время доступно для использования коммерческое оборудование, отработана стандартная методика исследования, имеются данные по безопасности обследования, осуществимости, воспроизводимости и эталонные уравнения. Для расчета долженствующего сопротивления дыхательных путей (в кПа/л/сек) с учетом роста ребенка может использоваться формула McKenzie: 1,275 – 0,006 х длина тела (см).

Ограниченное число исследований касается оценки Rint у детей с МВ в возрасте до 6 лет [75, 78.

Метод импульсной осцилометрии (FOT). Метод импульсной осцилометрии (ИОМ) - еще одна простая техника оценки дыхательной механики и Raw, требующих меньшего сотрудничества, чем спирометрия. Во время проведения ИОМ обследуемому подается в рот колебательный поток с последующим измерением результирующего колебательного потока [79]. Осцилляции вызывают колебательные движения стенок дыхательных путей. В ИОМ используют осцилляции с частотным диапазоном от 4 до 48 Гц. Для каждой частоты рассчитывают Rf (резистивная составляющая импеданса при частоте f Гц), и суммарную величину эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции (Xf, реактивная составляющая импеданса при частоте f Гц, или, иначе, реактанс). С помощью ИОМ можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции (проксимальный или дистальный).

Существует ограниченные данные о диагностической ценности применения ИОМ у маленьких детей с МВ. В отдельных исследованиях было установлено, что маленькие дети с МВ имеют измененные показатели ненормальные Rf и Xf [80], в других исследованиях эти закономерности не были подтверждены [81]. Gangell с коллегами [82] сообщили, что, в дополнение к увеличению Rf и уменьшению Xf, эти показатели были хуже у пациентов с симптомами в предыдущий месяц, чем у бессимптомных пациентов.

Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании **(MBW).** При проведении теста вымывания газа методом множественного дыхания пациент спокойно непрерывно дышит, методика не требует высокой кооперации и координации с пациентом, что дает возможность использовать этот метод в педиатрической практике (рис. 4). При тестах вымывания газа было предложено использовать меченые инертные газы, такие как фторид серы (SF6), гелий и азот (N_2). До последнего времени метод вымывания газа с использованием масс-спектрометров для измерения уровня фторида серы и гелия не имел широкого распространения из-за дороговизны оборудования, исследования проводили лишь в специализированных центрах [83]. ATS совместно с ERS рекомендуют более широкое внедрение данного метода в клиническую практику для детей от 2 –х до 6 лет, с целью ранней диагностики структурно-функциональных нарушений при МВ, а также мониторинга прогрессирования функциональных нарушений при МВ [84].

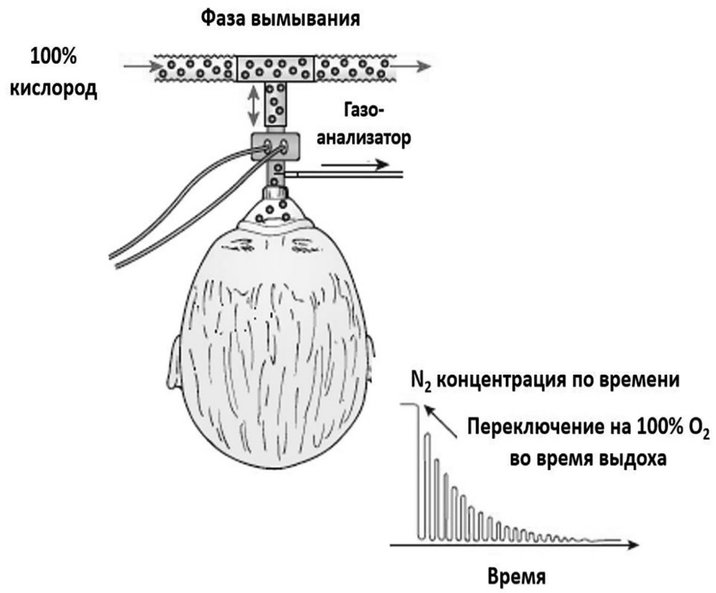


Рисунок 4. Схематичное представление метода вымывания газа азота (N_2) при множественном дыхании (MBW) [85]

Возможность выполнить тест у детей без седации зависит от возраста и колеблется от 30% в возрасте от 2,5 лет до 3-х лет до 70% у детей старше 3 –х лет [86]. С целью повышения выполнения теста у младенцев с МВ младше 2,5 лет используется седация, при этом условии индекс LCI оказывается увеличенным по сравнению со здоровыми [87, 88, 89]. При обследовании детей с МВ дошкольного возраста (2-5 лет) было выявлено, что неравномерность вентиляции выявили в 73 % случаев, тогда как изменения показателей бодиплетизмографии в 47 %, спирометрии – всего в 13 %. У детей с *Pseudomonas aeruginosa* LCI был достоверно выше, чем у остальных детей, при этом другие показатели легочной функции достоверно не отличались [90]. LCI является полезным маркером для мониторинга раннего прогрессирования МВ у детей старше 2,5 лет и характеризуется увеличением индекса LCI [91].

Таким образом, в настоящее время, существует несколько стандартизированных методов исследования функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом до 6 лет. Несмотря на отсутствие соответствующего оборудования во многих центрах, ведущие центры для больных МВ должны оснащаться таким современным оборудованием, а методы исследования ФВД у дошкольников должны шире внедрятся в практику. При этом, требуются дополнительные исследования, подтверждающие

достоинства и недостатки каждой методики. Использование этих методов в клинической практике может позволить детским пульмонологам своевременно контролировать прогрессирование болезни, проводить коррекцию и оценивать эффективность терапии при муковисцидозе у детей начиная с 2-х летнего возраста.

Список литературы:

1. Jaffé A., Hamutcu R., Dhawan R.T. et al. Routine ventilation scans in children with cystic fibrosis: diagnostic usefulness and prognostic value. Eur. J. Nucl. Med. 2001; 28 (9): 1313-1318.
2. Adler B., Warner J.O., Bush A. Routine ventilation scanning in cystic fibrosis: is it worthwhile? Pediatr. Pulmonol. 1991; 6: 284.
3. Brownlee K.G. Small airways disease in cystic fibrosis. Eur. Respir. Mon. 2006; 35: 21–37.
4. Corey M., Levison H., Crozier D. Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 114: 1085-1092.
5. Zapletal A., Houstek J., Samanek M. et al. Lung function abnormalities in cystic fibrosis and changes during lung growth. Bull. Eur. Physiopathol. Resp. 1979; 15: 575-592.
6. Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R. et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. Prim. Care Respir. J. 2009; 18(3): 130-147. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00054.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 2005; 26(2): 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология. 2014; 6: 11-23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
9. Eigen H., Bieler H., Grant D. et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. Am. J. Respir. Cri.t Care Med. 2001; 163 (3 Pt 1): 619-623. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2002054.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: https://www.ginasthma.org.
11. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur. Respir. J. 2012; 40 (6): 1324-1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
12. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2016; 20: 55-66. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.03.002.
13. Hulzebos E.H., Bomhof-Roordink H., van de Weert-van Leeuwen P.B. et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. Med. Sci. Sports Exerc. 2014; 46 (11): 2047-2052. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000344.
14. Davies J., Sheridan H., Bell N. et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2013; 1 (8): 630-638. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70182-6.
15. Черняк А.В., Красовский С.А., Горинова Ю.В. и др.- Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. Практическая пульмонология. 2018; 1: 43-50.
16. 16 Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 511-522. DOI:10.1183/09031936.05.00035205.
17. Konstan M.W., Wagener J.S., Pasta D.J. et al. Clinical use of tobramycin inhalation solution (TOBI®) shows sustained improvement in FEV1 in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2014; 49(6): 529-536. DOI: 10.1002/ppul.22874.
18. 1Fajac I., Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis: new treatments targeting the CFTR protein. Rev. Mal. Respir. 2013; 30(4): 255-61. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.10.631.
19. VanDyke R.D., McPhail G.L., Huang B. et al. Inhaled tobramycin effectively reduces FEV1 decline in cystic fibrosis. An instrumental variables analysis. Annals of the American Thoracic Society. 2013; 10(3): 205-12. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201209-082OC.
20. Черняк А.В., Красовский С.А., Науменко Ж.К. и др. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких. Пульмонология. 2017; 27(2): 206-215. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215.
21. Красовский С.А. Успешное применение порошковой формы тобрамицина у взрослого больного муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013; 5: 107-110. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-643-649.
22. Nickerson B.G., Lemen R.J., Gerdes C.B. et al. Within-subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 122 (6): 859-866. DOI: 10.1164/arrd.1980.122.6.859.
23. Cooper P.J., Robertson C.F., Hudson I.L, Phelan P.D. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1990; 8(1): 16-22. DOI: 10.1002/ppul.1950080107.
24. Künzli N., Ackermann-Liebrich U., Keller R. et al. Variability of FVC and FEV1 due to technician, team, device and subject in an eight centre study: three quality control studies in SAPALDIA. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults. Eur. Respir. J. 1995; 8(3): 371-376.
25. Bush A. Cardiopulmonary physiology. In: Cystic fibrosis in adults edited Yankaskas J.R., Knowles M.R. 1999. Lippincott-Raven. 152-171.
26. Milla C.E., Warwick W.J. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. Chest. 1998; 113: 1230-1234.
27. Stănescu D.C., Rodenstein D., Cauberghs M., Van de Woestijne K.P. Failure of body plethysmography in bronchial asthma. J. Appl. Physiol. 1982; 52: 939-948. DOI:10.1152/jappl.1982.52.4.939.
28. Shore S., Milic-Emili I., Martin J.G. Reassessment of body plethysmographic technique for the measurement of thoracic gas volume in asthmatics. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 126: 515-520. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.3.515.
29. Habib M.P., Engel L.A. Influence of panting technique on the plethysmographic measurement of thoracic gas volume. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 117: 265-271. DOI: 10.1164/arrd.1978.117.2.265.
30. Kraemer R. Early detection of lung function abnormalities in infants with cystic fibrosis. J. R. Soc. Med. 1989; 82 (16): 21-25.
31. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Амелина Е.Л., Айсанов З.Р. Ограничение воздушного потока при спокойном дыхании у взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология. 2003; 2:100-108.
32. Davis P.B. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. In: Cystic fibrosis in adults edited Yankaskas J.R., Knowles M.R. 1999; Lippincott-Raven. 45-69.
33. Wielpütz M.O., Weinheimer O., Eichinger M. et al. - Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. PLoS One. 2013; 21(8):73-142. DOI: 10.1371/journal.pone.0073142.
34. Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В., Красовский С.А. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки взрослых больных муковисцидозом. Сборник статей и тезисов VIII Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 5-6 июня 2007 г. 2007: 41-42.
35. Goris M.L., Zhu H.J., Blankenberg F. et al. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. Chest. 2003; 123 (5): 1655-1663.
36. Bonnel A.S., Song S.M., Kesavarju K. et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. Pediatr. Pulmonol. 2004; 38 (5): 396-405. DOI:10.1002/ppul.20091.
37. Subbarao P., Milla C., Aurora P. et al. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis.

A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015; 12 (6): 932–939. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
38. Horsley A.R., Gustafsson P.M., Macleod K.A., et al. Lung clearance index isasensitive, repeat a bleand practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax. 2008; 63: 135–140. DOI:10.1136/thx.2007.082628.
39. Avramidou V., Hatziagorou E., Kampouras A. et al. Lung clearance index (LCI) as a predictor of exercise limitation among CF patients. Pediatr. Pulmonol. 2018; 53 (1): 81-87. DOI: 10.1002/ppul.23833.
40. Yammine S., Singer F., Abbas C. et al. Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. Thorax. 2013; 68 (6): 586-587. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202345.
41. Stanojevic S., Jensen R., Sundaralingam D. et al. Alternative outcomes for the multiple breath washout in children with CF. J. Cyst. Fibros. 2015; 14 (4): 490-496. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.008.
42. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. Eur. Respir. J. 2013; 41 (3): 507-522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
43. Gustafsson P.M., Aurora P., Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 2003; 22: 972-979.
44. Aurora P., Gustafsson P.M., Bush A. et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. Thorax. 2004. 59: 1068-1073. DOI: 10.1136/thx.2004.022590.
45. Svedberg M. et al. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. JCF. 2018: 17.2; 236-241.
46. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; **26**: 720-735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
47. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49: pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
48. Cotton D.J., Graham B.L., Mink J.T., Habbick B.F. Reduction of the single breath CO diffusing capacity in cystic fibrosis. Chest. 1985; 87 (2): 217-222.
49. Espiritu J.D., Ruppel G., Shrestha Y., Kleinhenz M.E. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. Respir. Med. 2003; 97 (6): 606-611.
50. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. и др. Состояние кардио-респираторной системы у взрослых больных муковисцидозом. Терапевтический архив. 2002; 74 (3): 52-55.
51. Dressel H., Filser L., Fischer R. et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. BMC Pulm. Med. 2009; 9:30. DOI:10.1186/1471-2466-9-30.
52. Palange P., Ward S.A., Carlsen K.H. et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur. Respir. J. 2007; 29(1): 185-209. DOI:10.1183/09031936.00046906.
53. Nixon P.A., Orenstein D.M., Kelsey S.F., Doershuk C.F. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1992; 327 (25): 1785-1788. DOI: 10.1056/NEJM199212173272504.
54. Nguyen S., Leroy S., Cracowski C. et al. Prognostic value of clinical exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. Rev. Mal. Respir. 2010; 27(3): 219-225. DOI: 10.1016/j.rmr.2010.01.009.
55. Boucher G.P., Lands L.C., Hay J.A., Hornby L. Activity levels and the relationship to lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1997; 76: 311-315.
56. De Meer K., Gulmans V.A., van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 748-754. DOI:10.1164/ajrccm.159.3.9802112.
57. De Meer K., Jeneson J.A., Gulmans V.A. et al. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1995; 50: 980-983.
58. Gulmans V.A., de Meer K., Brackel H.J., Helders P.J. Maximal work capacity in relation to nutritional status in children with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2014-2017.
59. Cahalin L., Pappagianopoulos P., Prevost S. et al. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. Chest. 1995; 108: 452-459.
60. Gulmans V.A., van Veldhoven N.H., de Meer K., et al. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. Pediatr. Pulmonol. 1996; 22: 85-89. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199608)22:2<85::AID-PPUL1>3.0.CO;2-I.

61. Chetta A., Pisi G., Zanini A. et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease comparison to healthy subjects. Respir. Med. 2001; 95 (12): 986-991. DOI:10.1053/rmed.2001.1194.
62. Martin C., Chapron J., Hubert D. Prognostic value of six minute walk test incystic fibrosisadults.Respir Med. 2013; 107 (12): 1881-1887. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.001.
63. Holland A.E., Rasekaba T., Wilson J.W., Button BM. Desaturation during the 3-minute steptestpredicts impaired 12-month outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Respir Care. 2011; 56(8): 1137-1142. DOI: 10.4187/respcare.01016.
64. Godfrey S, Mearns M, Howlett G.Serial lung function studies in cystic fibrosis in the first 5 years of life. Arch Dis Child 1978; 53: 83-5.
65. Beardsmore C.S., Bar-Yishay E., Maayan C. et al. Lung function in infants with cystic fibrosis.Thorax, 1988; Jul; 43(7): 545–551.
66. Beydon, N., Davis, S. D., Lombardi, E. et al.. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. 2007.
67. Rosenfeld M. et al. Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. Annals of the American Thoracic Society. 2013; 10 (2). 1-11.
68. Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children. Acta bio-medica : Atenei Parmensis. 2018; 89 (2): 148-156.
69. Davis S. D. et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2010; 182(11): 1387-1397.
70. Pillarisetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184: 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
71. Peterson-Carmichael S.L., Harris W.T., Goel R. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2009; 44: 503–511.
72. Фурман Е. Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М. и др. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока. Пульмонология. 2009; 1: 55-58.
73. Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Карпова И.А., Палкин С.Б. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(4): 70-76.
74. Garbriele C., Nieuwhof E., van der Wiel E. et al. Feasibility and usefulness of Rint measurements in sedated infants with chronic lung disease. Eur. Respir. J. 2007; 30: 1431.
75. Terheggen-Lagro S.W., Arets H.G., van der Laag J., van der Ent C.K. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 2007; 30: 279–285. DOI:10.1183/09031936.00051406.
76. Oswald-Mammosser M., Charloux A., Donato L. et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. Pediatr. Pulmono.l 2000; 29: 213–220.
77. Rocha A., Donadio M.V.F., Ávila D.V. Using the interrupter technique to evaluate airway resistance in cystic fibrosis patients. J. Bras. Pneumol. 2012; 38(2): 188-193.
78. Davies P.L., Doull I.J., Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42: 23–28.
79. Савушкина О.И., Черняк А.В. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике. Практическая пульмонология. 2015; 1: 38-42.
80. Solymar L., Aronsson P.H., Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. Pediatr Pulmonol 1985; 1: 256–261.
81. Kerby G., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. Pediatr. Pulmonol. 2012; 47 (6): 597-605.
82. Gangell C.L., Horak F. Jr., Patterson H.J. et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis

using forced oscillations in clinic. Eur. Respir. J. 2007; 30: 892–897.
83. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания. Практическая пульмонология. 2014; 1: 39-44.
84. Robinson P. D., Latzin P., Ramsey K.A. et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement American journal of respiratory and critical care medicine. 2018; 197(5): 1-19.
85. Subbarao P. et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A cystic fibrosis foundation workshop report. Annals of the American Thoracic Society. 2015; 12.6: 932-939.
86. Downing B., Irving S., Bingham Y. et al. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in preschool children. Eur. Respir. J. 2016; 48(4): 1074-1080. DOI: 10.1183/13993003.00374-2016.
87. Stahl M. et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. J. Cyst. Fibros. 2018; 17(2): 249-255.
88. Davies G., Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. Expert. Rev. Respir. Med. 2017; 11(1): 21-28. DOI: 10.1080/17476348.2017.1269604.
89. Subbarao P. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013; 188.4: 456-460.
90. Aurora P., Bush A., Gustafsson P.M. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 249-256. DOI:10.1164/rccm.200407-895OC.
91. Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195(9): 1216-1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.

12. Патология верхних дыхательных путей при муковисцидозе

Разработчики: В.М. Свистушкин – д.м.н., проф., Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф., Э.В. Синьков – к.м.н., Г.Л. Шумкова, А.В Орлов- к.м.н.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: : Н. И. Капранов– д.м.н., проф., Шагинян И.А. -д.м.н., проф., М.Ю. Чернуха – д.м.н., проф., Л.Р. Аветисян – к.м.н. , С.В. Поликарпова – к.м.н., Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н- д.м.н., проф., Кондратенко О.В. - к.м.н., Е.Е. Ларионова -к.б.н., Л.Н. Черноусова –д.б.н., А.В. Лямин – к.м.н., Т.С. - Богомолова -к.б.н., Т.Е. Гембицкая – д.м.н., проф.,Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., Степаненко Т.А.- к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Патология верхних дыхательных путей у больных муковисцидозом (МВ) является важной составной частью этого заболевания. Преобладает хроническая гнойно-воспалительная патология в первую очередь полости носа и околоносовых пазух (таблица 1). По данным Oomen K. с соавторами, поражение легких и синоназальной области при МВ встречается в 90-100% случаев (1). Частота встречаемости патологии уха сравнима с показателями по основной популяции, а патология гортани и глотки распространена реже (вероятно, это связано с постоянным проведением местной и системной антибактериальной терапии у пациентов с МВ).

Таблица 1.Структура патологии верхних дыхательных путей у больных МВ (детского и взрослого возраста)

Патология	Распространенность у детей	Распространенность у взрослых
Хронический риносинусит с/без полипов носа	Возраст 8-18 лет – 67% (4)	100% (1,2,5)
Искривление перегородки носа, вазомоторный ринит	Не чаще, чем в основной популяции	Не чаще, чем в основной популяции
Аденоиды и хронический аденоидит (дети до 8 лет)	Чаще, чем в основной популяции (4)	Не чаще, чем в основной популяции
Тубоотит (дети до 8 лет)	4% (2,3,4,6)	Не чаще, чем в основной популяции
Нейросенсорная тугоухость	2% (3)	Не чаще, чем в основной популяции
Хронический ларингит	Редко	Редко
Хронический тонзиллит	Реже, чем в основной популяции (1,5)	Реже, чем в основной популяции (1,5)

Хронический риносинусит с/без полипов носа

Общие сведения. Основной патологией ЛОР-органов у больных МВ является хронический риносинусит с/без полипов носа (ХРС с/без ПН), который возникает в детском возрасте и встречается у 100% взрослых пациентов и 67% пациентов детского возраста старше 8 лет (1,2,4,5,8-13). Респираторный эпителий, покрывающий поверхность верхних и нижних дыхательных путей, имеет одинаковое строение. Следовательно, у пациентов с МВ наряду с бронхиальным деревом в воспалительный процесс вовлекаются верхние отделы дыхательных путей, при этом развивается ХРС, который снижает качество жизни, ухудшает прогноз и усугубляет патологию легких (14, 47).

Частота встречаемости полипов носа (ПН) у пациентов с МВ зависит от возраста. Пик роста полипов в полости носа приходится на возрастной интервал от 4 до 12 лет, а после 20 лет встречается реже. Распространенность назального полипоза варьирует по данным разных исследований у детей от 48 до 6%, к 10 годам понижаясь уже до 15% (2,4,15,16). По данным исследования Berkhout м. с со-

авторами (4) назальный полипоз у взрослых встречается в 25% случаев.
По данным регистра в России полипозные изменения полости носа и околоносовых пазух были диагностированы в 2015г. у 19,6% пациентов по России, у 20,46% за 2016г. . Из них за 2015г. - у 18,8% детей, за 2016г. – у 18,95%. У взрослых за 2015г. полипы носа были выявлены в 23,9% случаев, за 2016г. – в 28,8%. (17,18).
В ряде исследований генотипа и фенотипа ПГРС было показано, что более тяжелое течение ХРС наблюдается у пациентов с I - III классами мутаций (9). По данным Европейского Респираторного общества за 2017г. - высокий риск полипоза носа наблюдается у гомозигот по F508del и носителей других тяжелых мутаций (2).

Патогенез. Дисфункция МВТР и дефицит катионов натрия назальной слизи приводит к ее сгущению, особенно – нижнего слоя (золь), в который погружены реснички эпителия, в результате, блокируется мукоцилиарный клиренс слизи из околоносовых пазух и полости носа в просвет носоглотки. При этом застой слизи и бактериальная колонизация с формированием биопленок запускают процесс воспаления, который при длительном течении приводит к перестройке слизистой (потере эпителиоцитами ресничек, истончению базальной мембраны, расширению слизистых желез и утолщению слизистой оболочки с формированием полипов). Это сопровождается массивным притоком нейтрофилов и Th1 лимфоцитов с выделением цитокинов и других провоспалительных медиаторов: IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли TNF-альфа, молекул межклеточной адгезии ICAM-1). Патогенные бактерии сенсибилизируют эпителий к TNF-альфа, что приводит к его массивной деструкции собственными фагоцитами, что усугубляет воспалительный процесс (2,8,19-21).
Вследствие МВ-обусловленного дефицита бикарбонат-ионов и ионов хлора PH синоназальной слизи сдвигается в кислую сторону, при этом подавляется работа местных иммунных механизмов. Нарушаются процессы аутофагии, понижается содержание в назальном секрете оксида азота (NO), оказывающего прямое цитотоксическое действие на гноеродные бактерии. Значительно снижается функция антимикробных белков слизи дыхательных путей. Происходит инактивация лизоцима, человеческого β-дефенсина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37 (работающих синергично и нейтрализующих St.aureus) (2,22), что приводит к инактивации вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами назального и бронхопульмонального протеина, имеющего противомикробные свойства к *Micoplasma pneumoniae (M. pneumoniae), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae), Haemophilus influenzae (H influenza)* и *Burchorderia cepacia (B.cepacia)*, а так же блокаде утечки ионов натрия с поверхности слизистой через эпителиальные натриевые каналы (2,19). Вследствие неполноценности механизмов защиты эпителия слизистой оболочки при МВ имеет место ранняя, уже сразу после рождения ребенка, и пожизненная колонизация дыхательных путей гноеродными бактериями. Воспалительный процесс затрагивает всю толщу слизистой ВДП, а так же костные стенки околоносовых пазух, развивается асептический остеомиелит, что способствует персистенции ХРС (19,20,23,24).
Склонность к асептическому воспалению, усиление системного иммунного ответа и незавершенный фагоцитоз с распадом фагоцитов приводят к скоплению вязкого содержимого в просвете околоносовых пазух и полости носа. В результате происходит утолщение слизистой околоносовых пазух, сужение естественных соустий и закупорка полипами и густым отделяемым с примесью гноя, что изолирует пазухи от внешней среды, позволяя интенсивно размножаться болезнетворным бактериям в течение всей жизни больного МВ и формируя отдельный микробиом. Наличие аденоидов в детском возрасте (с 1,5 лет) провоцирует застой слизи в полости носа и носоглотке, развивается аденоидит, усугубляющий течение риносинусита и приводящий к кондуктивной патологии среднего уха. (23,25,26). Роль аллергии в патофизиологии ХРС с/без ПН у пациентов с МВ неясна. Статистически процент атопии у пациентов с МВ с полипами носа не отличается от такового без полипов носа и не отличается от данных по общей популяции (5,27).

Микробная контаминация ВДП. У детей практически с рождения при посевах из полости носа обнаруживается *S.aureus*. Впоследствии, при развитии полипозно-гнойного риносинусита у дошкольников, основным возбудителями при посевах из пазух носа являются *S.aureus* и *H. influenzae*. С 8 летнего возраста у детей происходит присоединение синегнойной инфекции (4, 28) с постепенным вытеснением предшествующей флоры более тяжелыми возбудителями. У пациентов с МВ с течением времени микрофлора становится менее разнообразной чаще с преобладанием *P.aeruginosa*e. По данным, полученным Godoy J. В 2011г. и Berkhout M. В 2016г., синегнойная палочка высевается из секрета ВДП у взрослых в 48-57% случаев, это самый часто высеваемый из ВДП микроорганизм. Установлено, что *P.aeruginosa* в 4% случаев продолжает высеваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких и требует контроля и последующего лечения (29,30). При более легком течении ХРС возможно некоторое разнообразие микробиоты (*S. aureus, Escherichia coli (E.coli), H. influenzae, Micobacteriae nontuberculosis (M. nontuberculosis),* Acinetobacter spp.). При тяжелых и осложненных вариантах ХРС флора становится однородной за счет какого-либо из возбудителей: *B. cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans (A. xylosoxidans)*, либо *Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia)*, чья резистентность к антибактериальной терапии возрастает с течением времени (2,4,28,31). Наличие отрицательного влияния постназального затека на течение легочной болезни и взаимовлияние флоры ВДП и легких до сих пор до конца не выяснено, мнения исследователей расходятся, поскольку исследований на больших группах пациентов не проводилось. Немаловажное значение имеет то, что в околоносовых пазухах, блокированных при ПГРС, в отличие от легких, вегетируют анаэробы, составляя, по данным бразильских исследователей, 44,8% всех выделенных микроорганизмов (21).
Грибковая флора околоносовых пазух при МВ включает *Aspergillus fumigates (A. Fumigates)*, Bipolaris spp., Exserohilum spp., Penicillium spp. и Candida spp.(32). По данным Rosenstein B., Aspergillius spp. обнаруживаются в аспиратах из пазух более чем 40% взрослых больных МВ (33). В диагностике этиологии ХРС значимыми являются культуральные методы и ПЦР-диагностика. Смыв из полости носа неинформативен, поскольку микрофлора среднего носового хода и синусов носа существенно отличается (2,20). Материал для исследования необходимо забирать непосредственно из околоносовых пазух путем промывания или активной аспирации только двумя возможными способами: 1) диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи; и 2)взятие биоматериала из пазух носа непосредственно во время операции. Допускается взятие материала со слизистой пазухи во время операции стерильным тампоном, либо сбор лаважной жидкости из пазухи. Биоматериал помещают в стерильный контейнер. В случае сбора образца тампоном во время энодскопического исследования, его помещают в транспортную среду. Следует помнить, что для исследования не пригоден материал со слизистой оболочки полости носа и носоглотки.

Жалобы. Больные МВ (дети и взрослые) предъявляют жалобы на симптомы патологии ВДП всего лишь в 10-15% случаев, количество собранных жалоб не совпадает с результатами объективных методов обследования пациентов, поэтому необходимо проводить объективное обследование всем пациентам с МВ. При ХРС у больных МВ могут встречаться следующие жалобы: заложенность носа (80%), ринорея (50%), постназальный затек, кашель (60%), разлитая головная боль (32%), боль и чувство тяжести в проекции пазух носа-facial pain (50%), потеря обоняния (25%). Также имеет место понижение толерантности к физической нагрузке различной степени тяжести (2,34-36). Исследования Bock J., 2017г., показали, что сбор жалоб с применением Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-20 дает гораздо более достоверные и полные данные (37) – см. приложение 5.

Объективные методы обследования:

1. Внешний осмотр (выявляется деформация лицевого скелета: расширение корня носа, гипертелоризм, проптоз).
2. Передняя риноскопия и эндоскопия полости носа (позволяет оценить степень отека и гиперемии слизистой, количество и характер отделяемого из носа (серозное, слизистое, гнойное, кровянистое) и локализовать место поступления отделяемого в полость носа, при выявлении полипов определить их характер и размер, диагностировать медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа), назофарингоскопия позволяет оценить наличие и размер аденоидных вегетаций и отделяемого в полости носоглотки) (38). Риноскопия (эндоскопия полости носа и

носоглотки) должна проводиться абсолютно всем пациентам с установленным диагнозом «муковисцидоз» при отсутствии выраженной симпоматики не реже 1 раза в 6 месяцев в течение жизни, при наличии симптомов ХРС необходимо наблюдение отоларингологом с осмотрами не реже одного раза в три месяца и показаниям чаще (обострения ХРС, подготовка к трансплантации легких, взятие материала для микробиологического исследования, подготовка к хирургическому лечению синусита, послеоперационный период – см. ниже раздел «Хирургическое лечение»). Перед проведением трансплантации легких пациент должен быть обследован отоларингологом с получением рекомендаций не более чем за месяц до операции.

3. Методы объективной визуализации: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), конусно-лучевая КТ (КЛКТ) и, реже, МРТ. КТ должна применяться у всех больных муковисцидозом с 5 лет (по показаниям и раньше) 1 раз в 2 года в течение жизни (по показаниям – чаще расходится с разделом Методы визуализации).

Уровень доказательности

Затемнение околоносовых пазух у пациентов с МВ определяются в очень раннем возрасте даже в случаях бессимптомного течения (4,15). 90 - 100% пациентов старше 8 месяцев уже имеют подтверждающие данное заболевание рентгенологические признаки, КТ-изображения показывают заполненные тотально околоносовые синусы (изначально содержимым синусов является густая слизь, с течением времени пазухи заполняет полипозно измененная слизистая оболочка) (2,26,19,20,39). Это имеет большое значение, поскольку отсутствие таких изменений является основанием усомниться в диагнозе «муковисцидоз» (40). У взрослых могут встречаться такие специфические признаки, как: аплазия либо гипоплазия лобных и клиновидных пазух, деминерализация и инверсия крючковидного отростка, медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа (4,41). Для пациентов с МВ, триада томографических изменений, описанная Nishioka G., которая сочетает следующие признаки: распространенный синоназальный полипоз, аплазия или гипоплазия лобных пазух, медиальный пролапс латеральной стенки полости носа. (40, 42). Характерная для этой патологии гипоплазия околоносовых пазух развивается в результате вторичных нарушений роста вследствие хронических инфекций и рано развившегося воспалительного процесса. Узурация кости латеральной стенки полости носа, предположительно, является следствием остеита или давления, оказываемого полипами или утолщенной слизистой медиальной стенки пазухи, приводящего к формированию псевдомукоцеле (42). Наличие аплазии лобных пазух, а также затенения верхнечелюстных и решетчатых пазух более чем в 75% случаев были оценены как патогномоничный симптом МВ (43). Присутствие горизонтальных уровней жидкости в пазухах у данных пациентов очень редко, возможно, вследствие длительного течения заболевания и очень высокой вязкости слизи, которая заполняет околоносовые пазухи (42). Изначально КТ – исследование должно проводиться в детском возрасте всем пациентам с установленным диагнозом «муковисцидоз» начиная с пяти лет. В более раннем возрасте показания к проведению КТ определяет отоларинголог: при наличии клиники активного воспалительного процесса в области околоносовых пазух, при наличии полипов в полости носа, при подготовке к оперативному лечению ХРС и т.д.. При постановке диагноза «муковисцидоз» не сразу после рождения, а в более позднем возрасте, КТ околоносовых пазух должно проводиться одновременно с остальными тестами, подтверждающими муковисцидоз. Кратность проведения КТ исследования пазух носа у детей определяется ЛОР-врачом индивидуально в процессе систематического наблюдения. Для взрослых КТ околоносовых пазух должно выполняться не реже, чем один раз в два года, при тяжелой форме ХРС и наличии ПН – один раз в год или при наличии показаний чаще по решению ЛОР-специалиста (обострение, быстрый рост полипов, частые рецидивы, осложнения ХРС). Перед операцией трансплантации легких КТ пазух носа должно быть обязательно выполнено не более чем за три месяца до операции. После операции полисинусотомии КТ пазух носа повторяется каждые полгода трехкратно и далее 1 раз в один или два года.

4. Ольфактометрия. Большинство пациентов с МВ имеют сниженное и даже отсутствующее обоняние, которое полностью отсутствует у 8,6% (44).

Лечение ХРС

Консервативное лечение включает в себя системную антибактериальную и противогрибковую терапию с учетом чувствительности возбудителей. Важная часть консервативного лечения – топические препараты, которые доставляются в полости пазух носа при помощи компрессорного ингалятора (PARI SINUS, OMRON-300). Препаратами для местного воздействия являются муколитики (дорназа альфа, гипертонический раствор 2-4% - по 3 мл 1 или 2 раза в сутки), они должны поступать в полости пазух носа ежедневно, компенсируя природный недостаток вязкости слизи при МВ. Муколитические свойства препарата «пульмозим» (дорназа альфа), доказали свою эффективность при местном применении на слизистой верхних дыхательных путей, что отражено в работе отечественных и зарубежных ученых (2,45,46) (Уровень доказательности I, класс рекомендаций А)

Ингаляции гипертоническим раствором в нос пока не имеют достаточной доказательной базы по своей эффективности в верхних дыхательных путях (Уровень доказательности III, класс рекомендаций С). Они так же могут достаточно тяжело переноситься во время активных воспалительных явлений, вызывая раздражающее действие на слизистую и даже ее химический ожог, поэтому вопрос об их применении должен решаться строго индивидуально с учетом степени переносимости препарата (47). Рекомендовано начать лечение 2% хлоридом натрия, который широко используется в ЛОР-практике, и в случае хорошей переносимости пациентом пробовать увеличить концентрацию натрия хлорида в растворе до 3-4%, строго индивидуально. Системные муколитики не доказали своей эффективности для лечения ХРС у пациентов с МВ (2).

Ингаляционная антибактериальная терапия микробного процесса придаточных пазух носа с использованием компрессорного ингалятора находится в стадии изучения. Доза и длительность ингаляционной терапии определяется консилиумом специалистов, исходя из опыта врачей и конкретной клинической ситуации (48,49).

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) лежат в основе всех стандартизированных схем лечения хронического риносинусита как в Российских (Федеральные стандарты) так и зарубежных протоколах. Назальные топические стероиды широко используются при лечении полипозного риносинусита при МВ для уменьшения размера полипов, что помогает уменьшить патологические симптомы (50) (Уровень доказательности I, класс рекомендаций А).

Эффект препаратов основан на действии на поверхности слизистой оболочки с постепенным всасыванием и минимальной системной биодоступностью (от 0,1%), минимизацией зарегистрированных побочных эффектов, что позволяет применять их с двухлетнего возраста и длительными курсами (до года). При этом препараты при длительном применении демонстрируют высокую эффективность. ТГКС снижают секреторную активность желез и степень сосудистой проницаемости, уменьшают степень эозинофильного воспаления и синтез лейкотриенов в зоне воздействия, понижают чувствительность рецепторов к гистамину и механическим раздражителям, таким образом воздействуя и на неспецифическую назальную гиперреактивность. ТГКС не действуют на нейтрофилы и макрофаги и поэтому никак не изменяют иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию. К применению рекомендован мометазона фуроат, поскольку он не вызывает задержки роста у детей и надпочечниковой недостаточности у пациентов (51,52) (Уровень доказательности I, класс рекомендаций А).

Мометазона фуроат рекомендован для взрослых пациентов как единственный ТГКС для лечения хронического воспалительного процесса – ХРС, наряду с рекомендациями его применения у детей и взрослых при лечении аллергического ринита (53). Согласно европейским рекомендациям, при МВ показано применение мометазона 200 мкг в сутки для детей с 2х лет курсом от нескольких недель и более, и для взрослых 400 мкг в сутки интраназально курсом от 2 месяцев и более (непрерывно до года) для достижения значительного уменьшения размеров полипов. Длительность применения и продолжительность курсов определяет ЛОР-врач. Исследования показывают высокий уровень эффективности ТГКС в терапии ХРС. (2,50,54,55-58). ТГКС должны применяться у всех пациентов с муковисцидозом и полипозным риносинуситом длительными курсами, так же и после хирургического лечения – полипотомии носа и полисинуостомии с профилактической и лечебной целью.

Инъекции в полипозную ткань и слизистую полости носа, носовые раковины высокодозных корти-

костероидов (дипроспан, кеналог) к применению запрещены, поскольку могут с большой вероятностью вызвать угрожающие жизни осложнения у взрослых и детей (в том числе тромбоз кавернозного синуса, аффективные расстройства, миопатия, язва желудка).

Хирургическое лечение ХРС. При МВ у пациентов имеется очень высокий уровень инфицирования околоносовых пазух и полости носа. Пункции околоносовых пазух с целью лечения неприменимы, поскольку не являются санирующим методом ввиду резкого загустения экссудата. Для санации околоносовых пазух применяется хирургический подход с дальнейшим консервативным лечением. Цель хирургического лечения – восстановить носовое дыхание и создать условия для адекватного дренирования околоносовых пазух на максимально долгий срок. Изолированная полипотомия проводится лишь в том случае, когда ввиду тяжести состояния пациента время проведения операции и объем вмешательства ограничены (59). По мнению большинства исследователей, у детей до 16 лет радикальное объединение всех околоносовых пазух и полости носа с удалением носовых раковин и разрушением анатомического каркаса для роста черепа отрицательно сказывается на формировании лицевого скелета. Это может нарушить его пропорции и привести к изменению внешнего вида лица, а так же структуры и функции полости носа и околоносовых пазух. В результате радикальной операции может возникнуть опущение орбит и гипоплазия околоносовых пазух (60). Эндоскопическая функциональная риносинусохирургия (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух, который широко применяется в настоящее время во всем мире. Европейскими экспертами рекомендуется методика расширенной FESS. Она подразумевает максимальное расширение естественных соустий пазух для профилактики застоя слизи и рестеноза соустий в послеоперационном периоде.

Рекомендуется следующая схема ведения до- и послеоперационного периода. В предоперационном периоде при отсутствии обострения со стороны нижних отделов дыхательных путей проводится 10-дневный курс таблетированной антибиотикотерапии широкого спектра действия (фторхинолоны), либо при обострении легочной патологии - курс стационарного лечения с введением антибиотиков (чаще 2) 14 дней внутривенно (согласно разделу Антибактериальная терапия).

Возможность проведения интубационного наркоза определяет лечащий врач-пульмонолог и анестезиолог на основании показателей спирометрии, общего состояния пациента и состава легочной микрофлоры. При опасности интубации трахеи через нос или глотку полисинусотомию можно проводить под местным обезболиванием с внутривенной седацией. После операции пациент на сутки помещается в отделение реанимации и интенсивной терапии, где круглосуточно находится под врачебным наблюдением, выполняет всю базисную ингаляционную терапию для легких и ночную алиментацию при наличии гастростомы.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде пациент получает внутривенно антибиотик широкого спектра действия согласно микробиологическому профилю (при синегнойной инфекции – фторхинолоны, цефтазидим, (или цефалоспорины 3-4 поколения), меропенемы согласно разделу Антибактериальная терапия) в течение 10 суток, ежедневно проводится лаваж полости носа и околоносовых пазух водно-солевыми растворами, растворами антисептиков для удаления слизи и корок и санации микрофлоры.

После выписки из стационара, каждые 2 недели в течение полугода пациент наносит визит ЛОР-врачу для оценки состояния ЛОР-органов, промывания пазух носа через соустья растворами антибиотиков с учетом чувствительности флоры, а так же для назначения ингаляций препаратами через специальный компрессор с пульсирующей подачей аэрозоля в околоносовые пазухи (см. выше, раздел «Лечение»). Спустя полгода после операции выполняется диагностический забор отделяемого из верхнечелюстной пазухи, вновь выполняется посев отделяемого на микрофлору и затем при ежемесячном визите пациента к ЛОР-врачу следующие полгода выполняется промывание пазух по показаниям.

Радикальная хирургия при ХРС показана при осложненном синусите (внутричерепные и орбитальные осложнения), при отсутствии эффекта от FESS, при технической недоступности оперируемой зоны. FESS проводится пациентам с МВ с сохраняющейся назальной обструкцией на фоне проводимого консервативного лечения; а также в тех случаях, когда имеются эндоскопические признаки анатомической обструкции, имеет место взаимосвязь между синоназальными симптомами и обострениями легочной патологии, особенно перед трансплантацией легких; при жалобах на головную боль разлитого характера или при наличии локальной головной боли в проекции пазух носа, понижающих качество жизни (2,61). Точные показания к объему и характеру планируемого хирургического вмешательства выявляются при КТ-исследовании пазух носа. Цель операции: восстановить носовое дыхание и функцию соустий пазух носа, максимально уменьшить объем полипозной ткани в пазухах. Далее пациенты должны использовать метод ингаляционной терапии для эрадикации возбудителей инфекций и улучшения мукоцилиарного клиренса.

Несмотря на регулярно проводимую базисную терапию, гнойный риносинусит часто рецидивирует (36, 62), и бессимптомный период после проведенного лечения в среднем длится от 1 до 4 лет (63, 64). Однако в ряде случаев рецидив патологии полости носа и околоносовых пазух может наблюдаться и в более ранние сроки.

Особую группу составляют пациенты, которым планируется проведение трансплантации легких. Накопленный опыт ведения таких больных показывает необходимость восстановления носового дыхания и обязательной санации околоносовых пазух у них. Предварительное выполнение FESS перед трансплантацией легкого, способствует снижению бактериальной обсемененности слизистой оболочки околоносовых пазухах, которая коррелирует с понижением содержания бактериальных культур в лаважной бронхиоальвеолярной жидкости (65).

Вывод. Хронический риносинусит требует пожизненного наблюдения и лечения ЛОР-врачом детской, а затем и взрослой клиники. Диагностика риносинусита должна производиться на наиболее раннем этапе и лечение должно начинаться как можно раньше для того, чтобы снизить микробную контаминацию верхних отделов дыхательных путей. Поэтому необходимо ввести обязательное постоянное наблюдение ЛОР-специалистом всех пациентов с установленным диагнозом «муковисцидоз», систематически проводить им компьютерную томографию околоносовых пазух, регулярно при осмотре ЛОР-врачом должна выполняться эндоскопия полости носа и носоглотки.

ЗАБОЛЕВАНИЯ УХА

Тубоотит. По данным российских и зарубежных исследователей, у пациентов с МВ понижение слуха носит преимущественно кондуктивный характер, что связано с экссудативным средним отитом и дисфункцией слуховой трубы (6) и встречается не чаще, чем у представителей основной популяции (2,3). Причин этому несколько. Анатомически среднее ухо является относительно изолированной от внешней среды областью по сравнению с дыхательными путями, следовательно, необходимость в непрерывном увлажнении и очистке слизистой здесь невелика. В слизистой барабанной полости и слуховых труб имеется незначительное количество бокаловидных и реснитчатых клеток, поскольку объем слизи, вырабатываемой здесь, мал. Это подтверждается и анатомогистологическим исследованием, проведенным на пациентах с муковисцидозом (66). Choi J. с соавторами в своем исследовании показали, что в нормальной слизистой оболочке среднего уха CFTR практически отсутствует, в отличие от слизистой дыхательных путей (слизистой носа), и канал, проводящий хлорид-ионы, представлен другим АТФ-зависимым белком – натриевым каналом эпителия млекопитающих (ENaK), не страдающим при муковисцидозе (67). Кроме того, по мнению Todd N. и Martin W., ген, ответственный за правильное формирование слуховой трубы, связан с геном, обуславливающим муковисцидоз (68). Для больных муковисцидозом характерна гиперпневматизация клеток сосцевидного отростка (3). Так же важным является тот факт, что среднее ухо у больных МВ не подвергается колонизации *P. aeruginosa* (69).

У детей с МВ дошкольного возраста, кондуктивные и смешанные нарушения слуха связаны с дисфункцией слуховой трубы на фоне аденоидита или гипертрофии аденоидов и встречаются с той же частотой, что и в основной популяции. При этом, по данным проведенных исследований (3,68), заболевания среднего уха у детей младшего возраста встречаются чаще, чем у детей старше 7 лет и взрослых. Причина, вероятнее всего, в том, что возрасте 1,5 – 6 лет имеется функциональная ги-

перплазия глоточной миндалины, на фоне чего в результате застоя густой инфицированной слизи в полости носа возникает гипертрофия и воспаление аденоидов. При появлении полипозного риносинусита данное состояние усугубляется, что приводит к существенной гипертрофии глоточной миндалины до 2-3 степени и блоку устья слуховой трубы. Существует прямая корреляционная зависимость между степенью патогенности флоры ВДП и развитием кондуктивной тугоухости у пациентов с МВ (3).

Диагностика. При рутинном обследовании отоларингологом всем пациентам с МВ необходим тщательный сбор анамнеза и отоскопия, при этом можно определить наличие у пациента патологического процесса в среднем ухе (69). В исследовании, проведенном В.В. Бариляк, выявлено, что детям младшей возрастной группы с гипертрофией аденоидов и детям старшей возрастной группы с полипозным риносинуситом, имеющим подтвержденный диагноз «муковисцидоз», показано аудиологическое обследование (тимпанометрия, слуховые вызванные потенциалы для детей младшего возраста и тональная аудиометрия для детей от 7 лет) для диагностики кондуктивного и смешанного поражения слуха. Тональная аудиометрия и тимпанометрия используется у взрослых пациентов. В любом возрасте при подозрении на хронический воспалительный процесс в среднем ухе показана компьютерная томография височных костей.
Лечение воспалительной патологии среднего уха состоит в проведении антибиотикотерапии основного заболевания, а так же лечении патологии полости носа, носоглотки и околоносовых пазух (консервативное лечение описано в соответствующем разделе). Распространенность среднего отита в одной и той же группе пациентов с МВ с течением времени может сокращаться, что доказано группой бразильских ученых (69). Это объясняется эффектом проводимой антибактериальной терапии легочных осложнений МВ, что может служить профилактикой инфекционных заболеваний среднего уха. Хирургические методы лечения по показаниям – эндоскопическая аденотомия, полипотомия носа и полисинусотомия, а так же септопластика (возможна для пациентов старше 10 лет) способствуют устранению главной причины развития кондуктивной патологии среднего уха у больных МВ и благоприятно сказываются на ее разрешении.

Нейросенсорная тугоухость (НСТ). Важным наблюдением российских, бразильских, европейских ученых является тот факт, что нейросенсорная тугоухость при МВ достоверно не связана с системной и ингаляционной терапией аминогликозидами, хотя и является ожидаемым осложнением (2-4,69-71). Появление ее в детском возрасте в подавляющем большинстве случаев является результатом генетических мутаций, впоследствии, прогрессирование может усугубляться системным применением амингоглизозидов в редких случаях (3). По данным D. Figor (2006г.) у 17% пациентов с несиндромальной тугоухостью причиной нейросенсорного нарушения слуха является митохондриальная мутация A1555>G, при этом доля мутации у пациентов, получающих лечение аминогликозидами, равна 2% (3,53). Отечественными учеными выявлена прямая зависимость между встречаемостью «тяжелого» генетического варианта F508del и нарушениями слуха. Отсутствие статистически значимого ототоксического эффекта от внутривенного применения аминогликозидов при терапии МВ можно связать с массивной инфузионной терапией, проводимой данной категории пациентов. Кроме того, по мнению Бариляк В.В., препарат при внутривенном капельном введении не накапливается в улитке в токсичных концентрациях. Однако в том же исследовании в группе наблюдения у лиц, получавших аминогликозиды внутривенно в течение 8 лет, слух либо не улучшался, либо прогрессировала имеющаяся нейросернсорная тугоухость (3). Ингаляционные формы аминогликозидов в исследовании Бариляк В.В. продемонстрировали свою безопасность, кроме того, доказали положительное влияние на лечение кондуктивной и смешанной формы тугоухости у пациентов в возрасте от 15 до 22 лет. При этом важно помнить о ототоксичности аминогликозидов и назначать их пациентам с МВ строго по показаниям, при этом сопровождая лечение дезинтоксикационной терапией и контролем слуха не реже 1 раза в 3 месяца.
Диагностика НСТ: систематически проводимая один раз в 3-6 месяцев у взрослых и подростков

тональная аудиометрия или вызванные слуховые потенциалы у детей младшей возрастной группы, МРТ головного мозга и мостомозжечкового угла при постановке диагноза и далее по показаниям. Тональная аудиометрия проводится (53):

- перед началом лечения аминогликозидами и далее ежегодно
- детям 1 раз в 3 месяца при применении гентамицина
- детям при высокой сывороточной концентрации аминогликозидов, при этом

Лечение НСТ необходимо сочетать с возможностью применения системных глюкокортикостероидов у пациентов в индивидуальном порядке (Уровень доказательности I, класс рекомендаций A). Возможно, как вспомогательную терапию, рекомендовать дополнительно курсы витаминов группы В, а так же стимуляторы Н1-рецепторов (бетагистин) курсами 1-2 месяца 2 раза в год (уровень доказательности IV, класс рекомендаций D) . Систематический обзор (Kranzer et al, Thorax 2015) показал, что антиоксидант N-ацетилцистеин (NAC) имеет отчетливый слухосохраняющий эффект при аминогликозд-связанной потере слуха, понижая риск ототоксичности на 80%. Рекомендуемая схема применения для пациентов от 18 лет: перорально 600 мг N-ацетилцистеина 2 раза в день непрерывно с первого дня применения амикацина или гентамицина, в течение всего курса применения и 7 дней после его окончания (минимум 6 недель) (54, 72).
Выводы. Схемы лечения инфекций верхних отделов дыхательных путей при МВ требуют дальнейшей разработки, что относится к совершенствованию консервативных методов лечения, дальнейшему развитию способов и объема хирургического воздействия. Диспансерное наблюдение врачом оториоларингологом необходимо для всех пациентов с диагнозом «муковисцидоз» в обязательном порядке.

Список литературы:

1. Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. International Journal of Otolaryngology. 2012;2012:789572–789572.
2. Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C, Bourdin A, Chanez P, eds. The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2017; pp. 48–66 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10009616].
3. Бариляк В.В. Состояние слуха у детей, больных муковисцидозом: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2012.
4. M.C. Berkhout, F. Klerx-Melis, W.J. Fokkens, M. Nuijsink, W.M. van Aalderen, H.G. Heijerman. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 15 (2016), pp. 816–824 https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.004(
5. A. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. American Journal Diseases in Children. 1989;143(6): 662–668.
6. Jerger J, Neely JG. Audiometric testing. Archive of Otolaryngology. 1971;93:111-2
7. T.G.David. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine Supplement, 1986; No. 12; Volume 79.
8. Муковисцидоз. Под редакцией Капранова Н.И., Каширской Н.Ю., 2014г., Москва, 671с.
9. Berkhout M.C., van Rooden C.J.,Rijntjes E at al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? Journal of Cystic Fibrosis. 2014; № 13, 442-448.
10. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. Chest. 2002;121(1):40–47.
11. Piltcher OB, Zucatto AE, Rosa DD, Preissler LC, Hentschel EL, Paixão LQ. Sinusopatia na fibrose cística. Review Brazilian Otorhinolaryngology. 1997;63(5):469-78.
12. Bastasakis JG, El-Naggar AK. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. Annals of Otology, Rhinology, and

Laryngology. 1996;105: 329-30.
13. Kingdom TT, Lee KC, Firsimmons SC, Cropp GJ. Clinical Characteristics and Genotype Analysis of Patients with Cystic Fibrosis and Nasal Polyposis Requiring Surgery. Archive Otolaryngology & Head Neck Surgery. 1996;122(11):1209-13.
14. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. Clinical Review Allergy Immunology. 2001;21(1):51–63.
15. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic Sinus Surgery in the Treatment of Cystic Fibrosis with Nasal Polyposis. Laryngoscope. 1996, 106(12 Pt 1):1540-4.
16. Cuyler JP, Monaghan AJ. Cystic Fibrosis and Sinusitis. Journal of Otolaryngology. 1989, 18(4):173-5.
17. J. McKone E., Goss C., Aitken M. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis// Chest. – 2006. – V. – 130, No. 5. – P.1441-1447.
18. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016г.-М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017, с.41, 47.
19. В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Д. М. Пшонкина. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. Лечащий врач, медицинский научно-практический портал. https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/
20. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов, 2016. 12 с. http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii.
21. Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А. с соавт. . Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации под. ред. А.С.Лопатина, 2014, 64с.
22. Abou Alaiwa MH, Reznikov LR, Gansemer ND, et al. pH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 18703–18708.
23. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Под ред. С. В. Рязанцева. СПб: Полифорум Групп. 2014. 40 с.
24. *Крюков А. И., Студеный М. Е., Артемьев М. Е.* с соавт. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия // Медицинский совет. 2012. № 11. с. 92–96.
25. M.C. Berkhout, F. Klerx-Melis, W.J. Fokkens, M. Nuijsink, W.M. van Aalderen, H.G. Heijerman. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 15 (2016), pp. 816–824 https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.004
26. H.J.C. Bonestroo, K.M. de Winter-de Groot, C.K. van der Ent, H.G.M. Arets. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. J Cyst Fibros, 9 (2010), pp. 130–134 https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.01.001
27. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of Cystic Fibrosis Diagnosed in Adulthood. Current opinion in pulmonary medicine. 2005, 11(6):513-8.
28. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семыкин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В., Персистенция Burchorderia cepacia у больных муковисцидозом ЖМЭИ, 2012, № 4, с.93-98.
29. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G et al. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2011; 145–146.
30. Berkhout MC. Rijntjes E. El Bouazzaoui LH. Fokkens WJ. Brimicombe RW. Heijerman HG. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2013; 12:525-529
31. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А.. Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семыкин С.Ю., Сиянова М.А., Медведева О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. 2014
32. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. Journal of

Cystic Fibrosis.2012;11(6):525–531.
33. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Journal of Pediatrics. 1998;132:589-95.
34. Tandon R, Derkay C. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. Current Opinion in Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2003, 11(1):41-4.
35. Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. Laryngoscope. 1996, 106(8):1005-9.
36. 36. Wise SK, Kingdom TT, McKean L, DelGaudio JM, VenkatramanG. Presence of Fungus in Sinus Cultures of Cystic Fibrosis. American Journal of Rhinology.2005, 19(1):47-51
37. 37.Bock JM, Schien M, Fischer C, et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2017
38. 38. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis) Acta Otorhinolaryngologica Belgian. 1997;51(4):323–337.
39. Sobol S. E., Christodoulopoulos P. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. — 2002. — Nov; 128(11): 1295–8.
40. Cipolli M, Canciani M, Cavazzani M, Uras P, Zampieri P, Mastella G. Ear Disease Is Not a Common Complication in Cystic Fibrosis. European Journal of Pediatrics. 1993, 152(3):265-266.
41. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk I. Extent of Pathological Changes in the Paranasal Sinuses of Patients with Cystic Fibrosis: CT Analysis. American Journal of Rhinology. 2001, 15(3):207-10.
42. Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. American Journal of Rhinology. 2007;21(1):122 - 127.
43. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? Pediatr Pulmonol. 2006, 41(5):445-51
44. Shwachman H. Kulczycki LL, Mueller HL, Flake CG. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 1962; 30: 389-401)
45. 45. Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2012.
46. Mainz JG. Schien C. Schiller I. Schadlich K. Koitschev A. Koitschev C. Riethmuller J. Graepler-Mainka U. Wiedemann B. Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. Journal of Cystic Fibrosis. 2014; 13:461-70.
47. Jochen G. 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. Journal of Cystic Fibrosis, November 2016Volume 15, Issue 6, Pages e57–e66
48. Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, Koitschev C, Keller PM, Riethmüller J, Wiedemann B, Beck JF.Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway Pseudomonas aeruginosa colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Drug Des Devel Ther. 2014 Feb 10;8:209-17. doi: 10.2147/DDDT.S54064.
49. Marks SC, Kissner DG. Management of Sinusitis in Adult Cystic Fibrosis. American Journal of Rhinology.1997, 11(1):11-4.
50. Tandon R, Derkay C. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2003, 11(1):41-4.
51. Brehler R., Klimek L., Kopp M.V., Christian Virchow J. (2013) Specific immunotherapy-indications and mode of action. Dtsch. Arztebl. Int., 110(9): 148–158.
52. Н.И. Ильина, д.м.н. Е.С. Феденко, О.М. Курбачева. В помощь практическому врачу. Аллергический ринит. Российский Аллергологический Журнал (Приложение к № 3, 2004))
53. Richard R. Orlandi, Todd T. Kingdom, Peter H. Hwang. International Consensus Statement on Allergy And Rhinology: Rhinosinusitis. Article in International Forum of Allergy and Rhinology · February 2016.
54. 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/
55. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis // Laryngoscope. 2014. Vol. 124. № 1. P. 50–56.
56. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 5. P. 293–302.
57. Винникова Н.В., Трофименко С.Л. Опыт применения макролидов при обострении хронических полипозных риносинуситов // Материалы X Всероссийского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». М., 2011. С. 138–139.
58. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. Rhinology 2000; 38:63-65.
59. Пискунов И.С., Пискунов В.С. Клиническая анатомия решетчатой и клиновидной костей и формирующихся в них пазух: Монография - Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2011, с. 22-41.
60. Kerrebijn JDF, Poublon RML, Overbeek SE. Nasal and paranasl disease in adult cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal. 1992;5:1239-42.
61. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent III JP. Nasally Inhaled Dornase Alfa in the Postoperative Management of Chronic Sinusitis Due to Cystic Fibrosis. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2000, 126:581-583.
62. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal Polyposis in Children with Cystic Fibrosis: a Long-term Follow-up Study. Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology. 2002, 111(12 Pt 1):1081-6.
63. Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety of Paranasal Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis. Laryngoscope. 1998, 108(12):1813-5.
64. Marks SC, Kissner DG. Management of Sinusitis in Adult Cystic Fibrosis. American Journal of Rhinology. 1997, 11(1):11-4.
65. Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT, Yousem S, Ohori NP, Keenan RJ, et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. Chest. 1998;113(5):1235–1243.
66. Yildirim N, Sone M, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Le CT. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. Ann Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:75-8.
67. Choi JY, Son EJ, Kim JL, Lee JH, Park HY, Kim SH, et al. ENaC- and CFTR-dependent ion and fluid transport in human middle ear epithelial cells. Hear Res. 2006;211:26-32
68. Todd NM, Martin WS. Temporal bone pneumatization in cystic fibrosis patients. Laryngoscope. 1988;98:1046-9).
69. Martins L, Guimarães RE, Becker HM, Bedran MB, Medeiros M, Camargos P. Low prevalence of middle ear disease in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):80-83.
70. Forman-Franco B, Abramson AL, Gorvoy JD, Stein T. Cystic fibrosis and hearing loss. Arch Otolaryngology, 1979;105:338-42
71. Fritze W, Gotz M, Stur O, Zweymuller E. Hearing defects in cystic fibrosis. Z. Kinderheilk 1973;114:111-8.
72. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, Seddon JA, Ford N, Drobniewski F .A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. Thorax. 2015 Nov;70(11):1070-7.

13. Состояние репродуктивной системы у мужчин с муковисцидозом

Разработчики: Черных Вячеслав Борисович – д.м.н. Репина Светлана Афанасьевна - врач-генетик.
Эксперты, принявшие участие в обсуждении: С.А. Красовский – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Степаненко Т.А.- к.м.н., Н. И. Капранов– д.м.н., проф., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

У пациентов мужского пола с МВ наблюдается гетерогенность состояния репродуктивной системы: от сохранной функции до выраженных нарушений. У большинства мужчин с муковисцидозом отмечают бесплодие, что, как правило, обусловлено обструктивной азооспермией вследствие двустороннего нарушения проходимости семявыносящих путей.
У пациентов с МВ нарушение фертильности может быть связано с различными факторами, имеющими широкий этиологический спектр [1-4].
Нарушение репродуктивной функции при муковисцидозе обусловлено:
1. Негативными эффектами, вызванными нарушением функции белка МВТР, т.е. непосредственно обусловленные патогенными вариантами гена *CFTR* на репродуктивную систему.
2. Негативным побочным действием (например, токсическим эффектом от приема антибиотиков) лекарственных препаратов на гаметогенез.
3. Негативными воздействиями от поражения экстрагенитальных органов и систем (снижением ИМТ, функции внешнего дыхания, сахарный диабет и др.).
4. Этиопатогенетически несвязанными с муковисцидозом причинами и факторами, влияющими на репродуктивную систему и фертильность.

Помимо муковисцидоза, патогенные варианты в гене *CFTR* у мужчин могут приводить к изолированному дефекту развития Вольфовых протоков – синдрому CBAVD (*congenital bilateral aplasia/absence of vas deferens,* врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков, ВДАСП) и являются одними из наиболее частых генетических факторов мужского бесплодия, обусловленного патогенными вариантами и/или 5T аллелем гена *CFTR* [5-7]. Патогенные варианты в гене *CFTR* не только могут вызывать нарушение развития придатков яичек, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, но также и могут негативно влиять на спермато- и спермиогенеза, мейоз, продукцию и качество мужских гамет, успешность наступления оплодотворения, в том числе в программах экстракорпорального оплодотворения, ЭКО [1-3,8,9].

Таблица 1. Клинические формы/фенотипы у мужчин с различными *CFTR*-генотипами.

Генотип (N – норма, патогенный вариант гена CFTR)	**Фенотип**
N/N	Здоров
N/CFTR «тяжелый»; N/ CFTR «мягкий»	Носитель/здоров или бесплодие
CFTR «мягкий»/CFTR «мягкий»	CBAVD
CFTR «мягкий»/CFTR «тяжелый»	CBAVD или МВ
CFTR «тяжелый»/ CFTR «тяжелый»	МВ

Нарушения репродуктивной системы у мужчин с МВ затрагивают различные органы и процессы, оказывая негативное влияние на фертильность на разных уровнях:
- Нарушение проходимости семявыносящих путей (аплазия придатка яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков);
- Нарушение сперматогенеза (мейоза, спермато-, спермиогенеза, созревании и фертильностных параметров сперматозоидов), качества эмбрионов;
- Склонность к гипоплазии тестикул; позднему пубертату и развитию первичного гипогонадизма, в том числе с возрастом.
Частота поражений репродуктивной системы и их клиническая (фенотипическая) выраженность в целом выше при смешанной форме МВ, наличии «тяжелых» *CFTR* генотипов.

Таблица 2. Изменения репродуктивной системы у мужчин, характерные для МВ.

Характеристики мужской репродуктивной системы	Частые изменения мужской репродуктивной системы у пациентов с муковисцидозом
Развитие половых органов и половое созревание	Задержка пубертата (1-2 года), мягкая выраженность вторичных половых признаков (сниженная выраженность лицевого и лобкового оволосения, пигментации мошонки, уменьшенный размер тестикул)
Состояние внутренних половых органов	Аплазия семявыносящих протоков и а-/гипоплазия семенных пузырьков. Одно-/двусторонняя гипоплазия тестикул, диффузные изменения придатков и кисты придатков и/или яичек, микролитиаз тестикул и предстательной железы
Состояние репродуктивной функции	Мужское бесплодие (чаще первичное) или снижение фертильности
Сперматологические изменения	Олигоспермия (сниженный объем эякулята, менее 1,5 мл), азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), pH<7.0, выраженное снижение фруктозы и α-глюкозидазы, снижение секреции лимонной кислоты эякулята
Гормональные показатели крови	Сниженный или нормальный уровень тестостерона

Влияние патогенных вариантов в гене *CFTR* на развитие и функцию органов мужской половой системы

Семявыносящие протоки, СП (*vas deferens*) имеют наибольшую из всех органов чувствительность к снижению количества функционального белка МВТР, поэтому они поражаются в первую очередь по сравнению с другими органами и тканями мишенями для гена CFTR [1,3]. СП – протяженные парные трубчатые структуры, развивающиеся в антенатальный период после дифференцировки тестикул из Вольфовых (парамезонефральных) протоков и располагающиеся от хвоста придатка яичка (эпидидимиса) до эякуляторного протока. У всех мужчин с синдромом CBAVD и у 75-80% взрослых мужчин с МВ происходит аплазия семявыносящих протоков и их производных – семенных пузырьков, секрет которых у здоровых мужчин составляет большую часть эякулята (семенной жидкости).

Точный механизм аномалии развития семявыносящих протоков и семенных пузырьков, а также период онтогенеза, на которых происходит их недоразвитие, остаются не установленными. Существуют гипотезы о возникновении двустороннего нарушения проходимости семявыносящих путей при МВ и синдроме CBAVD: 1) агенезия семявыносящих протоков, так как белок CFTR важен для развития Вольфовых протоков, предшественника СП; 2) прогрессирующая обструкция/деструкция вследствие патологической секреции [1]. Обструкция может также приводить к недостаточности паракринных эффектов тестостерона, выводимым из яичек, что влияет на развитие Вольфовых протоков. Но при исследовании материала плодов с МВ до 22 недели гестации не обнаружено агенезии семявыносящих протоков или обструкции, что свидетельствует не об истинной агенезия СП, а их аплазии/атрофии. Однако обнаруженная фокальная воспалительная реакция и отложения муко-ида при микроскопическом исследовании биоптатов экскреторных протоков у плодов на 26 недель гестации вокруг протоков хвоста придатка яичка демонстрирует вторичные деструктивные механизмы в эпидидимисе [10]. У 75-80% взрослых мужчин с МВ отмечают одно- или двустороннюю аплазию/гипоплазию семенных пузырьков, что ведет к выраженному снижению объема эякулята.

Наличие единичных сперматозоидо в эякуляте свидетельствует о неполном нарушении проходимости семявыносящих путей и требует дальнейшего исследования механизмов патогенеза обструкции [1,11]. Помимо нарушений проходимости семявыносящих путей фертильность мужчин с МВ может быть снижена из-за дефектов сперматогенеза и спермиогенеза, связанного с нарушением функции белка CFTR [1]. Кодируемый данным геном белок синтезируется в незрелых мужских половых клетках, а также в клетках Сертоли [2,8]. Так, по данным спермиологического исследования сперматозоиды мужчин с МВ имеют различные аномалии с преобладанием атипии головки и жгутика, нарушением строения акросомы, по результатам анализа незрелых мужских клеток отмечены признаки нарушения прохождения профазы I мейоза [11].

Пубертат у мальчиков с муковисцидозом

Одним из негативных воздействий муковисцидоза на половую систему у мальчиков-подростков с МВ является задержка полового созревания в среднем на 1-1,5 года. Однако позднее половое созревание наблюдается не у всех из них и зависит от формы заболевания и CFTR генотипа (отсроченный пубертат более характерен для пациентов со смешанной формой МВ), тяжести клинических проявлений, в частности от индекса массы тела (при гипотрофии метаболизм стероидных гормонов замедляется) [1,12].

Очевидно, что возрастной фактор негативно влияет на состояние репродуктивной системы многих пациентов с нарушением фертильности, в том числе у мужчин с МВ. Так, у более молодых мужчин с МВ чаще наблюдаются мягкие формы патозооспермии и сохранный объем эякулята, свидетельствующие о сохранной проходимости семявыносящих путей и секреторной функции половых желез, в частности семенных пузырьков. Негативные изменения в спермограмме в динамике также указывают на ухудшение спермиологических показателей у пациентов с МВ с возрастом[11].

Характерные изменения органов мужской репродуктивной системы при муковисцидозе

Данные ультразвукового обследования органов мошонки, семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин с МВ

Частыми изменениями являются одно-/двусторонняя гипоплазия яичек, морфологические изменения органов мошонки (диффузные изменения придатков и кисты придатков и/или яичек). Выявленные случаи объемных образований тестикул требуют онкологической настороженности и проведения соответствующего обследования (МРТ органов мошонки, анализ крови на онкомаркеры: ЛДГ, ХГЧ, АФП) [12].

Сперматологические нарушения

У большинства мужчин с МВ обнаруживают признаки обструкции семявыносящих протоков (*vas deferens*) и аплазии/гипоплазии семенных пузырьков: олигоспермию (сниженный объем эякулята, менее 1,5 мл), азооспермию (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), низкий pH (<7.0), выраженное снижение фруктозы и α-глюкозидазы в семенной жидкости; у многих – снижение лимонной кислоты в эякуляте (Табл. 2) [13-15].

Таблица 3. Методы исследования состояния репродуктивной системы у мужчин и мальчиков-подростков с МВ.

Методы	Условия и периодичность обследования	Особые указания
Клиническое обследование		
Анамнестическое и генеалогическое исследование, андрологический/эндокринологический осмотр	Подросткам в возрасте от 12-14 лет (с пубертата), 1 раз в 6 мес.	С письменного согласия родителей
Лабораторно-инструментальное обследование		
Ультразвуковое исследование органов мошонки	При УЗИ-признаках гипоплазии яичек, структурных изменений органов мошонки – УЗИ контроль 1 раз/год	При наличии объемных образований в мошонке: МРТ мошонки, онкомаркеры (АФП, ХГЧ, ЛДГ), консультация андролога-уролога
Стандартное и биохимическое спермиологическое исследование	С 15 до 18 лет - с письменного согласия родителей. Половое воздержание не менее 3 дней	При сохранении проходимости семявыносящих протоков – контроль 1 раз/год. В случае сохранения проходимости/ухудшения показателей спермограммы – криоконсервация сперматозоидов
Исследование гормонов (тестостерон) в сыворотке крови	Утром натощак. По мере необходимости	При гипогонадизме - консультация эндокринолога с решением вопроса о гормонзаместительной терапии

Состояние репродуктивной системы у мужчин с муковисцидозом в зависимости от формы муковисцидоза, CFTR-генотипа и возраста

Помимо социального фактора, индивидуальных особенностей и состояния здоровья на репродуктивную систему оказывают влияние фенотипические и генетические факторы (гомозиготное носительство патогенного варианта F508del, наличие в генотипе патогенного варианта 3849+10KbC→T, бактериологическая флора, наличие сахарного диабета, уровень FEV1, показатель сатурации кислорода, терапия антибиотиками, кортикостероидами и др.) [1,16-19]. Факторы, влияющие на репродуктивный прогноз у мужчин с МВ, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Факторы, влияющие на репродуктивный прогноз у мужчин с МВ.

Факторы, влияющие на репродуктивный прогноз	**Позитивные**	**Негативные**
Время постановки диагноза	Своевременная диагностика заболевания	Поздняя диагностика заболевания
Форма МВ	Легочная форма МВ	Смешанная форма МВ
Генотип	Наличие «мягких» CFTR-генотипов/ патогенных вариантов, в частности 3849+10Kb C→T	Наличие «тяжелого» CFTR-генотипа
Состояние гонад	Сохранение гормональной функции гонад	Выраженный гипогонадизм
Решение вопроса о репродукции, проведении программ ЭКО/ICSI, биопсии тестикул и криоконсервация сперматозоидов	Раннее планирование деторождения. Возраст младше 25 лет	Позднее планирование деторождения. Возраст старше 25 лет
Индекс массы тела (ИМТ)	Нормальные росто-весовые показатели	Низкие росто-весовые показатели, выраженная гипотрофия
Состояние экстрагенитальных органов и систем при МВ	Состояние компенсации (стойкий положительный эффект) от проводимого лечения	Агрессивная бактериологическая флора, СД, малая FEV1, низкая сатурация кислорода, терапия антибиотиками, кортикостероидами

Патогенный вариант 3849+10kbC→T и фертильность у мужчин с МВ

Патогенный вариант 3849+10kbC→T относится к «мягким» вариантам гена CFTR и характерна для легочной формы МВ. У носителей компаунд-гетерозигот по данному аллелю в сочетании с «тяжелым» патогенным вариантом может быть сохранена проходимость семявыносящих путей и репродуктивная функция [1, 16]. Легочная форма МВ, молодой возраст, наличие патогенного варианта 3849+10kbC→T являются основными благоприятными факторами сохранения проходимости семявыносящих путей и фертильности у мужчин с МВ [11].

Муковисцидоз и решение вопроса о репродукции у мужчин с МВ

Пациенты с МВ могут иметь собственное потомство, в том числе мужчины. Для сохранения такой возможности и профилактике передачи муковисцидоза потомству необходимо проводить медико-генетическое консультирование при планировании беременности, контрацептивную практику у мальчиков-подростков (с 16-18 лет) и мужчин с МВ [17-20].

Темы для обсуждения при медико-генетическом консультировании у мужчин с муковисцидозом на этапе планирования беременности:

1. Варианты планирования деторождения/решение проблемы репродукции: наступление беременности естественным путем; биопсия тестикул и искусственное оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ (ICSI); донорская сперма; усыновление.
2. Статус носительства патогенных вариантов гена *CFTR* у супруги и прогноз для потомства (риски возникновения заболевания у потомства).
3. Возможность и целесообразность проведения преимплантационной или пренатальной ДНК-диагностики МВ.
4. Преконцепционная профилактика (прием фолиевой кислоты для уменьшения риска возникновения патологии нервной трубки).
5. Пренатальная диагностика (УЗ-контроль и биохимические маркеры на хромосомные болезни и врожденные пороки развития).
6. Повышенные риски пренатальных потерь.
7. Сопутствующая медикаментозная терапия (препараты, оказывающие позитивное влияние на сперматогенез).
8. Долгосрочный прогноз (вероятность смерти и воспитания ребенка одним (здоровым) родителем).

Практические рекомендации по планированию беременности и решению вопроса о репродукции в супружеских парах с мужчиной-больным МВ

Пациентам с МВ необходимо рекомендовать раннее решение вопроса репродукции, заблаговременное и по возможности раннее планирование беременности. Это касается супружеских пар, в которых женщина или мужчина болен муковисцидозом. При планировании беременности необходимо генетическое обследование супруги пациента на носительство патогенного варианта гена *CFTR*. В случае обнаружения патогенных вариантов необходимо медико-генетическое консультирование и решение вопроса о возможности и целесообразности проведении пренатальной или преимплантационной генетической диагностики (ПГД) муковисцидоза.

У мужчин с МВ, имеющих нарушение проходимости семявыносящих путей и/или «тяжелые» формы патозооспермии, в частности азооспермию, решение проблемы деторождения возможно с помощью биопсии тестикул (например, методом микроТЕЗЕ) с последующим их использованием для проведения искусственного оплодотворения методом ЭКО/ИКСИ. Успешность получения сперматозоидов у пациентов с CBAVD и мужчин с МВ, имеющих азооспермию, составляет 80-90%. При сохранении проходимости семявыносящих путей у мужчин с МВ возможны криоконсервация и хранение сперматозоидов для последующего их использования в программах крио-ИКСИ. Криоконсервация сперматозоидов возможна из семенной жидкости (с 15 лет) и биоптатов тестикулярной ткани позволяет с помощью ВРТ сохранить возможность репродукции мужчинам с МВ в последующем.

Учитывая частую встречаемость изменений тестикул, придатков яичек и предстательной железы, мужчинам с МВ необходимо рекомендовать проведение УЗИ органов мошонки не реже, чем 1 раз в год, при обнаружении объемных образований – дополнительное обследование (МРТ органов мошонки, анализ крови на онкомаркеры АФП, ХГЧ, ЛДГ).

У пациентов с МВ, имеющих выраженный гипогонадизм необходимо наблюдение у врача-эндокринолога или андролога-эндокринолога, решение вопроса о гормональной коррекции дефицита андрогенов [21-23].

Литература

1. Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2010; 4: 23-31.
2. Черных В.Б. Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-T-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. Генетика. 2010; 46 (6): 844-852.
3. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. Reprod BioMed Online. 2005; 10 (1): 14-41.
4. Chen H., Ruan Y.C., Xu W.M., Chen J., Chan H.C. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. Human Reproduction Update. 2012; 18 (6): 703-713.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред). Муковисцидоз. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014, 672 с.
6. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as

CFTR-related disorders. J Cystic Fibrosis. 2011; 10 (2): 86-102.
7. Radpour R., Gairabi H., Dizaj A.V. et al. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus and vagina as a cause of infertility. J Andrology. 2008; 29; 5: 506-513.
8. Xu W.M., Chen J., Chen H. et al. Defective CFTR-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia. PLoS One. 2011; 6 (5): e19120.
9. Li C.Y., Jiang L.Y., Chen W.Y. et al. CFTR is essential for sperm fertilizing capacity and is correlated with sperm quality in humans. Hum Reprod. 2010; 25: 317-327.
10. Marcorelles P., Gillet D., Friocourt G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. Hum Pathol. 2012; 43: 390-397.
11. Штаут М. И., Шилейко Л. В., Репина С. А. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия. 2017; 18 (4): 69–76.
12. Blau H., Freud E., Mussaffi H. et al. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2002; 87: 135–38.
13. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд., 2010 г. Пер. с англ. Н. П. Макарова. Науч. ред. Л. Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed., 2010].
14. Cooper T.G., Weidner W., Nieschlag E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int J Androl. 1990; 13 (5): 329-336.
15. von Eckardstein S., Cooper T.G., Rutscha K. et al. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril. 2000; 73 (6): 1226-1231.
16. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом-носителей «мягких» мутаций. Пульмонология. 2012; 6: 5-11.
17. Hubert D., Patrat C., Guibert J. et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. Hum Reprod. 2006; 21 (5): 1232-1236.
18. Boyd J.M., Mehta A., Murphy D.J. et al. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. Hum Reprod. 2004; 19 (10): 2238-2243.
19. Llabator M.A., Pagin A., Lefebvre-Maunoury C. et al. Congenital bilateral absence of vas defference: the impact of spermatogenesis quality on intracytoplasmic sperm injection outcomes in 108 men. Andrology. 2015; 3: 473-480.
20. Thorpe-Beeston J.G. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. J R Soc Med.2009; 102: 3-10.
21. Barry P.J., Waterhouse D.F., Reilly C.M. et al. Androgens, exercise capacity, and muscle function in cystic fibrosis. Chest. 2008; 134 (6): 1258-1264.
22. Green H.D., Barry P.J., Jones A.M. Anabolic agent use in adults with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2015; 16 (Suppl 1): 28-30.
23. Ramli N.S., Giribabu N., Muniandy S. et al. Testosterone regulates levels of cystic fibrosis transmembrane regulator, adenylate cyclase, and cAMP in the seminal vesicles of orchidectomized rats. Theriogenology. 2016; 85 (2): 238-246.

14. Репродуктивная здоровье и беременность при муковисцидозе

Разработчики: И.О. Шугинин – д.м.н., Е.Л. Амелина – к.м.н.
Эксперты, принявшие участие в обсуждении: С.А. Красовский – к.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Степаненко Т.А.- к.м.н., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф., С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Создание семьи и рождение детей становятся естественной составляющей взрослой жизни больных муковисцидозом. Беременность не оказывает отрицательного влияния на выживаемость женщин, больных муковисцидозом в том случае, если программа активного лечения этой группы больных остается интенсивной и расширяется.

Фертильность при муковисцидозе

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

Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных 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.

Прегравидарная подготовка

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

Подготовка к беременности должна проводится по трем направлениям:

- 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.
- Генетическое консультирование с целью уточнения риска рождения ребенка с муковисцидозом.
- Для определения риска рождения ребенка, больного муковисцидозом, необходимо провести генетическое исследование будущего отца ребенка, так как в случае выявления у него мутации в гене МВТР, риск рождения больного ребенка составит 50%. 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.
- 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. Наряду с наблюдением и лечением у пульмонолога самое пристальное внимание следует уделить оценке нутритивного статуса. Пациентка должна быть проконсультирована диетологом. При необходимости назначается лечебное питание.

Муковисцидоз и физиологическая адаптация к беременности.

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 (ОФВ1<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 больных 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 300ккал/сутки. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальдигестии и мальабсорбции, требует особенного внимания к вопросам питания и заместительной терапии у больных муковисцидозом во время беременности. Прибавление беременной в весе менее 4,5 кг является значимым фактором риска преждевременных родов и перинатальной смерти плода.

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 больных, страдающих тяжелой легочной патологией, это может привести к развитию легочной гипертензии, перегрузке правых отделов сердца, развитием сердечной недостаточности.

Факторы риска.

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

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

- Снижение ОФВ1 менее 50% от должного
- Низкий нутритивный статус пациентки, прибавление беременной в весе менее 4,5 кг
- Легочная гипертензия
- Инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia*
- Сахарный диабет

Течение беременности

В связи с персистенцией хронического очага инфекции в организме, возможностью гипоксии, беременность у больных муковисцидозом может осложниться фетоплацентарной недостаточностью с развитием задержки роста плода (40%), внутриутробным инфицированием, угрозой прерывания и преждевременными родами (33%). Основным методом профилактики осложненного течения беременности и лечения фетоплацентарной недостаточности является адекватное (в полном объеме) лечение муковисцидоза.

Сахарный диабет, в случае его декомпенсации, приводит к развитию серьезных осложнений. В период беременности у больных сахарным диабетом чаще, по сравнению со здоровыми беременными, развивается преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, может сформироваться диабетическая фетопатия. Учитывая особенности метаболизма глюкозы и секреции инсулина при муковисцидозе, существует высокий риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД) и усиленного катаболизма белков, что сопровождается нарушением прибавки массы тела. Важной особенностью ГСД является практически полное отсутствие клинической симптоматики. Это приводит к запоздалой диагностике. В ряде случаев диагноз не устанавливается вовсе. В результате выраженных метаболических сдвигов при неадекватно леченном или не леченном ГСД наблюдается большое количество акушерских и перинатальных осложнений.

В связи с этим, при нормальных показателях утренней гликемии для уточнения диагноза показан глюкозотолерантный тест в сроки 24 -28 недель. Для постановки диагноза ГСД и оценки результатов глюкозотолерантного теста консультации эндокринолога не требуется.

В случае диагностики гестационного сахарного диабета назначается диета с исключением легко усваиваемых углеводов и самоконтроль гликемии через 1 час после основных приемов пищи, ведение дневника самоконтроля гликемии и пищевого дневника. Через 1-2 недели с дневником самоконтроля и пищевым дневником беременная направляется к эндокринологу для решения вопроса о способе лечения диабета. При диагностике манифестного сахарного диабета беременная немедленно направляется к эндокринологу. Далее наблюдение за такими беременными осуществляется совместно с эндокринологом.

Лечение муковисцидоза во время беременности

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 больных.

Вопрос о спектре необходимых и возможных лекарственных препаратов решается в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода.

Классификация лекарственного ущерба для плода:

Категория А Риск мало вероятен

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

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

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

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

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

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

К антибиотикам категории В относятся все препараты из группы пенициллинов и цефалоспоринов, а также меропенем, азитромицин, эритромицин, азтреонам

К антибиотикам категории С относятся все препараты из группы фторхинолонов, сульфаниламидов, а также имипенем/целастин, кларитромицин, гентамицин, ванкомицин, линезолид.

К антибиотикам категории D относятся все препараты из группы тетрациклинов, аминогликозидов, кроме гентамицина, а также сульфаниламиды в поздние сроки беременности.

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

Женщины, инфицированные неферментирующей Грам-отрицательной флорой нуждаются в проведении нескольких курсов внутривенной антибактериальной терапии за время беременности с учетом возможного риска для плода. Чаще всего применяются цефтазидим, цефепим, меропенем.

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 Н2-рецепторов через плацентарный барьер, рекомендовано заменить их игибиторами протонной помпы.

Кинезитерапия больных муковисцидозом во время беременности

Беременность в значительной степени нарушает дренаж бронхиального дерева, поэтому необходимо максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии.

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. Использование флаттера – приспособления, обеспечивающего вибрации бронхиальной стенки или ПЭП-системы для создания положительного давления на выдохе позволяют 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.

Роды.

Учитывая наличие тяжелого экстрагенитального заболевания, риск развития осложнений и возникновения необходимости экстренного оказания акушерских пособий, родоразрешение таких беременных должно быть плановым (програмированные роды).

Роды следует вести через естественные родовые пути с мониторным контролем за состоянием роженицы, сердцебиением плода и характером родовой деятельности. При тяжелом течении болезни необходимо ограничить длительные и сильные потуги. С этой целью обычно достаточно рассечения промежности (эпизио- или перинеотомия). При необходимости возможно применение вакуумэкстрактора.

Проведение кесарева сечения у больных 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 его проведения являются наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательная недостаточность со снижением сатурации ниже 92%, показателей функции внешнего дыхания менее 50% от должных величин. Могут возникнуть и акушерские показания для абдоминального родоразрешения: декомпенсированная фето-плацентарная недостаточность, острая гипоксия плода, упорная слабость родовой деятельности.

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения - эпидуральная анестезия.

Послеродовый период

После рождения ребенка интенсивность проводимой терапии не должна снижаться, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил. Нарушение режима сна, питания, постоянная занятость заставляют больных пренебрегать регулярной киензитерапией, пропускать курсы антибактериального лечения, что приводит к снижению веса, ухудшению респираторной функции.

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

Обсуждая с больной 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

Выводы.

Больные муковисцидозом могут вынашивать беременность и рожать здоровых детей

Планирование беременности является важным компонентом профилактики акушерских и перинатальных осложнений и может явиться залогом роста и развития здорового и счастливого ребенка.

Благоприятный исход беременности связан с проведением адекватной терапии муковисцидоза в период беременности

Предпочтительный метод родоразрешения - самопроизвольные роды через естественные родовые пути с эпидуральной анестезией

Литература

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. – Пульм. – 2001 № 3 – С.61–65.
2. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации под руководством Дедова И.И. , Сухих Г.Т., Краснопольского В.И., 2013.-10с.
3. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и соавт. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Тер.архив. 2012. 3: 54-58.
4. Прегравидарная подготовка : клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.
5. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Feb 19.
6. Mickle JE, Cutting GR Med Clin North Am. 2000 May;84(3):597-607. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis.
7. McCallumTJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA and Oates RD (2000) Fertility in men with cystic fibrosis – An update on current surgical practices and outcomes. Chest 118,1059–1062.
8. BoydJM, Mehta A and Murphy DJ (2004) Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. Hum Reprod19,2238–2243.
9. ByePTT, Moriarty C, Conway A, Smith H, Torzillo P, Persson J and Vedam H (2003) Assisted reproductive techniques for men with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol Suppl 25 [abstract 503].
10. Siegel B, Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. Obstet Gynecol 1960;16:438–40.
11. Grand RJ, Talamo RC, di Sant'Agnese PA, Schwartz RH. Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. JAMA 1966;195:117–24
12. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. Chest. 2003 Oct;124(4):1460-8.
13. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Wagener JS. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest. 2006 Mar;129(3):706-11.
14. Амелина Е.Л., Шугинин И.О., Красовский С.А. Особенности течения муковисцидоза во время беременности и после родов. Сборник материалов конференции «Проблемы и достижения в области лечения муковисцидоза в регионах РФ и за рубежом. Роль питания в комплексном лечении больного муковисцидозом». Санкт-Петербург, 10-11 мая 2012 года. С.11.
15. 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):85-91.
16. Амелина Е.Л., Шугинин И.О., Черняк А.В. Муковисцидоз и беременность. Consilium medicum. 2009. том 11 (N11): 21-24.
17. Bonica JJ. Maternal respiratory changes during pregnancy and parturition. Clin Anesth 1984; 10:1.
18. N. E. Kent and D F Farquharson, Cystic fibrosis in pregnancy, CMAJ. 1993 September 15; 149(6): 809–813
19. Canny GJ, Corey M, Livingstone RA, Carpenter S, Green L, Levison H. Pregnancy and cystic fibrosis. Obstet Gynecol 1991;77:850–3.
20. Canny GJ. Pregnancy in patients with cystic fibrosis. Can Med Assoc J 1993;149:805–6
21. Kotloff RM, FitzSimmons SC, Fiel SB. Fertility and pregnancy in patients with cystic fibrosis. Clin Chest Med 1992;13:623–35.
22. Larsen JW. Cystic fibrosis and pregnancy. Obstet Gynecol 1972;39: 880–3.
23. Gappa M, Steinkamp G, Tummler B, von der Hardt H. Long-term tobramycin aerosol therapy of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Scand J Gastroenterol Suppl

1988;143:74–6.
24. [19] Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest 2002;122:219–26.
25. Odegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Aug;81(8):698-705.
26. Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G, Durieu I; French Cystic Fibrosis Registry.Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999).BJOG. 2002 Aug;109(8):912-8.
27. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. Hum Reprod. 2004 Oct;19(10):2238-43. Epub 2004 Jul
28. Barak A, Dulitzki M, Efrati O, Augarten A, Szeinberg A, Reichert N, Modan D, Weiss B, Miller M, Katzanelson D, Yahav Y Pregnancies and outcome in women with cystic fibrosis. Isr Med Assoc J. 2005 Feb;7(2):95-8.
29. International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis (IPG/CF). Physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. 3rd version. www. http://www.cfww.org/IPG-CF/index.aspw.org/IPG-CF/index.asp. 2002.
30. BJOG. 2013 Feb;120(3):354-61. doi: 10.1111/1471-0528.12040. Epub 2012 Nov 12.
31. Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, et al.The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis--single centre experience 1998-2011, BJOG. 2013 Feb;120(3):354-61 .

14. Аспергиллез при муковисцидозе

Разработчики: Ю.В. Борзова – к.м.н., Климко Н.Н- д.м.н., проф., Васильева В.С, Т.С. - д.м.н., проф., Богомолова -к.б.н.

Эксперты, принявшие участие в обсуждении: Шагинян И.А. -д.м.н., проф., М.Ю. Чернуха – д.м.н., проф., Л.Р. Аветисян – к.м.н. , С.В. Поликарпова – к.м.н., проф., Кондратенко О.В. - к.м.н., Е.Е. Ларионова -к.б.н., Л.Н. Черноусова –д.б.н., А.В. Лямин – к.м.н., Е.И. Кондратьева – д.м.н., проф., И.К. Ашерова – д.м.н., С.А. Красовский – к.м.н., А.Ю. Воронкова – к.м.н., В.Д. Шерман – к.м.н., Н.Ю. Каширская – д.м.н., проф. , Е.Л. Амелина – к.м.н., Н.А. Ильенкова – д.м.н., проф. С.Ю. Семыкин- к.м.н., В.С. Никонова – к.м.н. , Каримова И.П. – к.м.н.

Развитию микозов легких у больных МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия. Основные возбудители микозов легких у больных МВ – *Aspergillus* spp., которые могут колонизировать дыхательные пути, а также вызывать инвазивный аспергиллез (ИА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Другие микромицеты у больных МВ микозы легких вызывают очень редко.

По данным различных исследований, частота выделения грибов – потенциальных возбудителей микозов легких из респираторных субстратов больных МВ увеличивается с возрастом и достигает 57% [1,2,3]. Средний возраст пациента на момент первого эпизода выделения таких грибов из респираторных субстратов составляет 12 лет [1,4].

Наибольшее клиническое значение имеет выявление в респираторных субстратах больных МВ *Aspergillus* spp. В последние годы возросла частота выделения *Fusarium* spp., *Exophiala dermatitidis, Scedosporium apiospermum* и *Scedosporium prolificans*, роль которых в патогенезе микозов легких у больных МВ четко не определена [1,4,5]. Выделение *Candida* spp. из БАЛ, мокроты и других респираторных субстратов следует расценивать как колонизацию, не требующую медикаментозного лечения (1B) [5].

В настоящее время в Российском регистре больных МВ не представлены данные о частоте микозов легких. Результаты проведенного НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014-2016 гг. пилотного исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей Aspergillus spp. возникает у 22% больных МВ, а различные варианты аспергиллеза - 9,2% [6].

Распространенность *Aspergillus* spp.

Aspergillus spp. обладают высокой адаптационной способностью, обильно спороносят в различных условиях, устойчивы к воздействиям внешней среды, хорошо растут в почве, компосте и органических отбросах, а также активно колонизируют пищевые продукты (специи, кофе, чай, фрукты, мука и пр.). Споры *Aspergillus* spp. постоянно присутствуют в воздухе атмосферы и внутри помещений, их часто обнаруживают в пыли, на растениях, строительных материалах, в кондиционерах или обогревателях, в системах вентиляции и водоснабжения.

Aspergillus spp. являются одними из наиболее частых контаминантов жилых помещений. В результате исследования в Северной Америке выявлено плесневое поражение в 27-36% домов. В Европе плесневые грибы обнаружены в 15-46% домов. При наличии признаков плесневого поражения концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе жилых помещений увеличивается многократно [7]. Согласно проведенным в Санкт-Петербурге исследованиям, частота выявления *Aspergillus* spp. в воздухе жилых помещений с визуальными признаками плесневого поражения достигала 93% [8].

Aspergillus spp. производят споры размером 2-4 мкм, достаточно мелкие, чтобы с потоком воздуха попасть в нижние отделы респираторного тракта. Факторами патогенности *Aspergillus* spp. являются способность к росту при температуре 37^{0}С и выше, наличие ферментов (протеаз, фосфолипаз), токсинов (глиотоксина, фумигалина) и ингибиторов иммунной системы.

Поскольку *Aspergillus* spp. распространены повсеместно и полностью исключить контакт пациента с этими грибами невозможно, следует стремиться снизить количество вдыхаемых спор больными МВ. Для снижения риска проникновения спор *Aspergillus* spp. в дыхательные пути больных

МВ необходимо предотвращать появление очагов роста грибов как в больничных, так и в жилых помещениях. Для этого следует контролировать температурно-влажностный режим в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков роста плесени в помещениях необходимо перевести больных МВ в другое место. Необходимо избегать контакта больных МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений. В жилых и больничных помещениях, в том числе в поликлиниках, не должно быть цветов в горшках.

В зависимости от состояния иммунной системы пациента *Aspergillus* spp. способны колонизировать дыхательные пути, а также вызывать АБЛА, ХАЛ и инвазивный аспергиллез.

Колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp.

Согласно международным рекомендациям, о колонизации дыхательных путей больных МВ свидетельствует выявление *Aspergillus* spp. в ≥ 50% образцов мокроты или в течение ≥6 месяцев в году в сочетании с отсутствием инструментальных признаков ухудшения легочной функции и клинических признаков обострения МВ [9,10].

У больных МВ в РФ частота колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. составляет 19% [6]. При выявлении колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. у больных МВ показано проведение обследования для исключения АБЛА, ХАЛ или инвазивного аспергиллеза легких.

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей на функцию дыхания больных МВ [9,10,11]. Колонизация дыхательных путей больных МВ грибами *Aspergillus* spp. не является показанием для назначения противогрибковых ЛС (Категория 2В).

Больным МВ с колонизацией дыхательных путей грибами *Aspergillus* spp. показано динамическое наблюдение: посевы респираторных биосубстратов на грибы и КТ органов грудной полости 1 раз в год или при обострении заболевания (Категория 2С).

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

У больных МВ наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus* spp., является аллергический бронхолегочный аспергиллез – хроническое иммунопатологическое заболевание, которое без лечения приводит развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности (Категория 1В).

АБЛА у больных МВ впервые описали в 1965 г. Частота развития АБЛА у больных МВ варьирует от 2% в США и Канаде до 14% в странах Европы [12,13]. В РФ у больных МВ частота АБЛА составляет 5,7% [6].

Основными возбудителями АБЛА являются *Aspergillus fumigatus* (>90%), реже – *A. niger*, *A.flavus* и другие *Aspergillus* spp. [5]. Возбудители АБЛА чувствительны *in vitro* к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам, но устойчивы к флуконазолу.

Клинические проявления. Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛА являются неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхообструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактеральных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции.

Выделяют пять стадий АБЛА: острую, ремиссию, обострение, ГСК-зависимую и фиброз. Следует отметить, что у больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии выделить не удается [5,14]. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от системных ГКС, формируется и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности [5].

Диагностика

Диагностика АБЛА при муковисцидозе сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса.

При рентгенографии и 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 системных ГКС; 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.

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

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

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

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, у больных МВ обычно более 500 мкг/л. Во время ремиссии в поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом без АБЛА. Сенсибилизацию к *Aspergillus* также можно определять с помощью теста активации базофилов.

Генетическое обследование с выявлением антигенов HLA DR2/DR5 и DR4/DR7 позволяет выявить группу больных с высоким риском развития АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий, необходимо обследование жилых и производственных помещений для исключения их контаминации *Aspergillus* spp.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- определение общего IgE, специфических *Aspergillus* IgE и IgG в сыворотке крови;
- кожные пробы с антигеном *Aspergillus*
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотт.

Критерии диагностики

- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ, ОФВ1, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE> 500 ед/мл;
- наличие специфических *Aspergillus* IgE или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- наличие специфических *Aspergillus* IgG;
- изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии [5,14].

Терапия АБЛА базируется на применении системных глюкокортикостероидов и азольных противогрибковых лекарственных средств (вориконазол и итраконазол) (Категория 1С).

Использование системных глюкокортикостероидов рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения азольных антимикотиков (Категория 1С). [15,16].
Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон по 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 14 дней в зависимости от степени бронхообструктивного синдрома (Категория 1С). 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 больные в специфической терапии обычно не нуждаются.
При рецидиве АБЛА вновь применяют вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес, при выраженном БОС – преднизолон. Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению азолов является зависимость от ГКС, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение азолов у больных АБЛА позволяет достоверно уменьшить применение системных ГКС, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА (Категория 1В). Вориконазол разрешен к применению у детей старше 2-х лет с использованием педиатрических доз. Итраконазол не разрешен к применению у детей [17]. При непереносимости вориконазола или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях возможно применение итраконазола у детей*.
При использовании вориконазола и других азолов 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 больных, получающих длительную терапию вориконазолом, могут развиться кожные реакции фоточувствительности. Во время лечения больным рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.
Определение концентрации азольных ЛС в плазме крови – важное условие эффективной терапии (Категория 1В). Определение концентрации вориконазола (рекомендуемые показатели – 1–5,5 мг/л) и итраконазола (рекомендуемые показатели – 1–4 мг/л) в плазме крови следует провести на 5-е сутки после начала его применения, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (1В).
Ингаляционный липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях. «Обычный» амфотерицин В не рекомендован в связи с высокой частотой побочных эффектов (Категория 2С). **
Применение ингаляционных ГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных ГКС, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения системных и ингаляционных ГКС, азольных антимикотиков для предотвращения фиброза легких не определена [5].
Есть описания эффективного применения антагонистов лейкотриена D4, антител к IgE, а также иммунотерапии с антигенами *Aspergillus,* но эффективность и безопасность этих методов не была определена в РКИ.
Удаление *Aspergillus* spp. из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.

Выбор противогрибкового препарата:
взрослые
- вориконазол (Код АТХ: J02AC03) внутрь 400 мг/сут (**1В**) 1-3 месяца;
- итраконазол (Код АТХ: J02AC02) внутрь 200 – 400 мг/сут (**1В**) 1-3 месяца.

дети 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела <50 кг

- вориконазол (Код АТХ: J02AC03) внутрь 18 мг/кг в сутки (**1В**) 1-3 месяца.
- итраконазол (Код АТХ: J02AC02) внутрь до 12 лет 5 мг/кг в сутки, старше 12 лет 200 мг/сут (**2**С) 1-3 месяца*.

альтернативные ЛС, ингаляции через небулайзер**:
липосомальный амфотерицин (Код АТХ: J02AA01) В 12,5 мг два раза в неделю (2С)
липосомальный комплекс амфотерицина В (Код АТХ: J02AA01) 12,5 мг два раза в неделю (2С).

Примечание: * Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.
** Применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях

Хронический аспергиллез легких
Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Хронический аспергиллез легких – сборное понятие, которое включает нодулярный аспергиллез, одиночную аспергиллому, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, а также подострый инвазивный аспергиллез [18, 19]. Следует отметить, что у больных муковисцидозом ХАЛ протекает преимущественно как нодулярный аспергиллез, одиночная аспергиллома или хронический кавернозный аспергиллез. Возможно сочетание ХАЛ и аллергического бронхолегочного аспергиллеза.
ХАЛ развивается у 2-5% больных МВ. В нашей стране частота ХАЛ у больных МВ составляет 4,2% [6]. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th-17 лимфоцитов [20]. Многие больные МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы системных ГКС. 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.* Возбудители обычно чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам. Однако, при длительном лечении возможно развитие устойчивости возбудителей к азольным антимикотикам [5].
Клинические проявления. ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее заболевание. В отличие от пульмонологических больных и пациентов, перенесших туберкулез, для которых характерен вариант хронического кавернозного аспергиллеза, основной радиологический признак ХАЛ у больных МВ – наличие одиночных нодулярных образований, обычно позитивных на ПЭТ КТ, и множественных бронхоэктазов с перибронхиальной инфильтрацией. Значительно реже выявляют полости в легких. У части больных выявляют аспергиллому или «грибной шар», которая представляет собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus* spp.
Нодулярный аспергиллез – форма ХАЛ, на КТ напоминающая туберкулому, ревматоидный узелок или карциному легкого. Нодулярный аспергиллез – ранняя форма ХАЛ, протекает преимущественно бессимптомно. Диагностируют при гистологическом исследовании биоптата или операционного материала, при котором обычно не выявляют инвазивного поражения окружающей легочной ткани.
Одиночная аспергиллома – содержащая «грибной шар» одиночная полость, с микробиологическим

или серологическим подтверждением аспергиллеза, у иммунокомпетентного пациента с минимальными симптомами и без радиологических признаков прогрессии в течение ≥3 месяцев наблюдения. Обычно вначале возникает колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, а лишь затем аспергиллома. Без лечения возможно прогрессирование с развитием других вариантов ХАЛ.

Хронический кавернозный аспергиллез – одна или несколько полостей, содержащих аспергиллому, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза, у пациента с пульмональными или системными симптомами и радиологическими признаками прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза) в течение ≥3 мес. наблюдения.

Вначале обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 10–20% – легочное кровотечение. Кроме того, распространёнными осложнениями являются развитие фиброза и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием подострого инвазивного аспергиллеза или специфического плеврита. Риск развития подострого инвазивного аспергиллеза повышен при иммуносупрессии (длительное применение системных ГКС и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергилломах.

Хронический фиброзирующий аспергиллез – осложненный вариант ХКА с формированием фиброза в ≥2 долях легких и нарушением функции внешнего дыхания. Фиброз может развиваться как с уплотнением ткани легкого, так и с формированием полостей с фиброзом окружающей ткани. Наиболее часто протекает с периодическими обострениями, нарастанием синдрома воспаления и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Подострый инвазивный аспергиллез (прежнее название – хронический некротизирующий аспергиллез) – развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток, редко – у иммунокомпетентных людей.

По определению, 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 [5,18,19].

Диагностика

Основные методы диагностики ХАЛ – КТ легких, микроскопия и посев БАЛ, а также определение специфических *Aspergillus* IgG в сыворотке крови. В ходе обследования необходимо исключить наличие АБЛА и ИА легких.

При КТ легких следует учитывать характерные для МВ изменения, а также возможную сопутствующую бактериальную инфекцию. У больных 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»).

Чувствительность определения специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет около 90%. При этом у 50% больных МВ выявляют повышение специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови без клинико-рентгенологических признаков ХАЛ. Изолированное повышение уровня специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови без дополнительных критериев диагностики ХАЛ не является основанием для проведения антимикотической терапии (1**B**).

Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (100–500 Ед/л), иногда определяют специфический *Aspergillus* IgE. При ХАЛ у больных МВ эффективно определение галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad) в БАЛ.

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

При гистологическом исследовании биоптата 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 [5].

Критерии диагностики.

Ухудшение течения МВ, отсутствие или неполный ответ на 2-4 –недельный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия, наличие КТ признаков хронического аспергиллеза легких, наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [18].

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

Лечение ХАЛ у больных МВ состоит из длительного применения противогрибковых ЛС, лечения «фонового» заболевания и уменьшения ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургического удаления очагов поражения. Больные ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива [5].

Основу антимикотической терапии составляет применение пероральных азольных ЛС. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес. эффективно у ≈60% больных ХАЛ. Позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Определение концентрации азольных антимикотиков в плазме крови – важное условие эффективной терапии (**1B**). Определение концентрации азольных ЛС в плазме крови следует провести в 5-е сутки после начала терапии, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (**1B**). Рекомендуемые показатели вориконазола в плазме крови – 1–5,5 мг/л, итраконазола – 1–4 г/л, позаконазола – более 1 мг/л (**1B**).

Вориконазол разрешен к применению у детей старше 2-х лет с использованием педиатрических доз. При непереносимости вориконазола или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях возможно применение итраконазола у детей. *Позаконазол не разрешен к применению у детей младше 13 лет [17].

Необходимо учитывать возможные взаимодействия азолов с другими ЛС. Например, при назначении азолов следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (антациды и H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация азолов в плазме и тканях обычно не достигается. Кроме таких лекарственных взаимодействий, причинами неэффективности лечения могут быть особенности фармакокинетики азолов (показано определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus* spp., которая развивается чаще, чем при ИА.

Каспофунгин, а также липидный амфотерицин В или обычный назначают в/в при неэффективности п/о азолов. Эффективность применения каспофунгина или полиенов в течение 2–4 нед. ≈60%, но длительное в/в применение затруднительно, а использование полиенов затрудняет нефротоксичность.

Альтернативный метод лечения – внутриполостное введение амфотерицина В. Описаны единичные случаи успешного длительного применения гамма-интерферона.

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты. Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и

снижением дозы ГКС.

Хирургическое вмешательство – важный компонент комплексного лечения ХАЛ. Однозначным показанием является высокий риск или развитие легочного кровотечения (**1B**). Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей и развития специфической эмпиемы плевры, до и после оперативного лечения применяют вориконазол или итраконазол (**2B**). Хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния больного и выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.

Выбор противогрибкового препарата:

Взрослые:

- Вориконазол (Код АТХ: J02AC03) внутрь 400 мг/сут (**1B**) 3-6 месяцев;
- Итраконазол (Код АТХ: J02AC02) раствор для приема внутрь или капсулы внутрь 400 мг/сут (**1B**) 3-6 месяцев;

Альтернативные препараты:

- позаконазол (Код АТХ: J02AC04) внутрь 800 мг/сут (**2A**) 3-6 месяцев
- каспофунгин (Код АТХ: J02AX04) в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (**2A**);
- липосомальный амфотерицин В (Код АТХ. J02AA01) в/в 3 мг/кг/сут (**2C**);
- липидный комплекс амфотерицина В (Код АТХ. J02AA01) в/в 5 мг/кг/сут (**2C**) 3;
- амфотерицин В (Код АТХ. J02AA01) в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут (**2C**);

Дети 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела <50 кг

Препарат выбора

- вориконазол (Код АТХ: J02AC03) внутрь 18 мг/кг/сут (**1B**) 3-6 месяцев.
- при непереносимости вориконазола или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях: итраконазол (Код АТХ: J02AC02) внутрь до 12 лет 5 мг/кг в сутки, старше 12 лет 200 мг/сут (**2C**) 3-6 месяцев*.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин (Код АТХ: J02AX04) в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (2**B**) 3-6 месяцев;
- липосомальный амфотерицин В (Код АТХ. J02AA01) в/в 3 мг/кг/сут (2C) 3-6 месяцев;
- липидный комплекс амфотерицина В (Код АТХ. J02AA01) в/в 5 мг/кг/сут (**2C**) 3-6 месяцев;
- амфотерицин В в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут (Код АТХ. J02AA01) (**2C**) 3-6 месяцев.

Примечание: * Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез легких характеризуется инвазией микромицетами в окружающие ткани, отличается тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. У больных МВ инвазивный аспергиллез возникает редко (0,5-1%), при выраженной иммуносупрессии (длительное применение системных стероидов, трансплантация легких, печени и пр.). Без лечения ИА всегда заканчивается летальным исходом. Основные возбудители ИА – *A. fumigatus, A.flavus* и *A.niger*. [5].

Фактором риска ИА после трансплантации легких является колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. в пре- и пост трансплантационном периодах, усиленная иммуносупрессия, отторжение и дисфункция трансплантата. [21,22,23]

Следует отметить, что частота колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp. у больных МВ* в два раза выше, чем у пациентов, перенесших трансплантацию легких без МВ [22]. Высокий риск обусловлен не только выраженной и длительной иммуносупрессией, но и нарушением локальной противомикробной защиты в пересаженном легком. Кроме типичного инвазивного поражения легочной ткани у реципиентов трансплантантов легких нередко развивается специфический вариант аспергиллеза — язвенный трахеобронхит с поражением зоны анастомоза.

Клинические проявления.

Аспергиллезный трахеобронхит обычно развивается в первые три месяца после операции. Возможно развитие не только язвенного трахеобронхита, но и некротического поражения дыхательных путей с формированием бронхоплеврального свища. Обычно в процесс вовлекается анастомоз. Повышение температуры тела не характерно. При аспергиллезном трахеобронхите возможна гематогенная диссеминация с поражением ЦНС и внутренних органов. Инвазивный аспергиллез легких развивается, как правило, позднее, чем язвенный трахеобронхит, в среднем через 3-6 месяцев после операции. Клинические признаки ИА неспецифичны: рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры более 38^{0}С, непродуктивный кашель, одышка, боли в грудной полости, дыхательная недостаточность. Характерна прогрессия симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом. Ранняя адекватная терапия позволяет спасти 70-90% больных. Эффективность лечения ИА после трансплантации легких составляет 40-80%, аспергиллезного трахеобронхита — 70-90%.

Основными методами диагностики являются КТ ОГП и бронхоскопия.

Высокий риск развития трахеобронхита требует проведения ранних бронхоскопий с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопия с окраской калькофлюором белым, посев и определение галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad). Критерием диагностики аспергиллезного трахеобронхита является выявление при бронхоскопии специфических изменений (эритема, изъязвления, псвдомембранозные изменения). При ИА у реципиентов трансплантатов легких на КТ ОГП выявляют характерные для пневмонии неспецифические очаговые и инфильтративные изменения, реже очаги деструкции и полости в легких.

Центрифугирование БАЛ и бронхиального аспирата, а также применение муколитиков (панкреатина, спутолизина) повышает эффективность диагностики.

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

Эффектность определения специфических *Aspergillus* антител в сыворотке крови для диагностики ИА не определена.

Характерный признак ИА — выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия толщиной 5-15 мкм, ветвящегося под углом 45^0. Частота обнаружения *Aspergillus spp*. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИА составляет около 50%. Диагностическая чувствительность бронхоскопии с микроскопией и посевом БАЛ у реципиентов трансплантатов легких невысока и составляет 17-58%. Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает у больного наличия ИА. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлуором белым. Посев на микологические среды следует проводит при температуре 30^{0}С и 37^{0}С, продолжительность инкубации не менее 5 суток. Количественные показатели посева респираторных биосубстратов не позволяют отличить колонизацию дыхательных путей от инфекции. Все *Aspergillus* spp., выделенные в культуре из любых биосубстратов от иммунокомпроментированных больных, следует определять до вида. *A. calidoustus, A. lentulus и A. udagawae* могут быть устойчивы к азольным ЛС. Резистентный к амфотерицину В *A. tereus* у разных категорий больных составляет 1-6% возбудителей ИА.

При гистологическом исследовании материала от больных ИА обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты. В тканях *Aspergillus* spp. хорошо выявляют при импрегнации серебром по Гомори-Грокотту, окраске PAS, а также гематоксилином и эозином. Гифы *Aspergillus* spp. 2-3 мкм в

диаметре разрастаются радиально от центрального фокуса в виде кустарника, характерно дихотомическое деление под углом 45^{0}С. *Aspergillus* spp. в гистологических препаратах иногда трудно отличить от возбудителей гиалогифомикоза (*Fusarium, Acremonium, Scedosporium*). Поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- определение галактоманнана в БАЛ (тест Platelia Aspergillus, Bio-Rad);
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики:

- диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ или сыворотке крови, или *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве респираторных субстратов, и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Для профилактики ИА при трансплантации легких у больных МВ используют вориконазол в 400 мг/сутки (у детей младше 12 лет – 18 мг/кг/сут) и ингаляции липосомального или липидного комплекса амфотерицина В в течение 3-4 мес.

Лечение ИА должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей и активное лечение фонового заболевания.

При аспергиллезном трахеобронхите эффективны вориконазол, ингаляции липосомального или липидного комплекса амфотерицина В, а также хирургическое удаление некротизированных тканей в зоне поражения.

Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол (**1А**), альтернативные – позаконазол, каспофунгин и липосомального или липидного комплекса амфотерицина В. Применение «обычного» амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью (**D I**). Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью (**D II**). Рутинное применение комбинированной терапии также не рекомендовано (**D II**).

Обычно лечение ИА начинают с применения в/в вориконазола в течение 3–7 дней (**1В**), но при стабильном состоянии пациента возможен начальный п/о прием (**2С**).

При использовании вориконазола и других азолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, прежде всего с иммуносупрессорами (такролимус, сиролимус, циклоспорин) и ГКС.

Определение концентрации азольных антимикотиков в плазме крови – важное условие эффективной терапии (**1В**). Определение концентрации вориконазола в плазме крови (рекомендуемые показатели – 1–5,5 мг/л) следует провести во 5-е сутки после начала его применения, а еще через неделю повторить исследование, чтобы убедиться, что искомая концентрация в плазме достигнута (**1А**).

Стартовую терапию каспофунгином, липосомальным или липидным комплексом амфотерицина В проводят только при наличии противопоказаний к использованию вориконазола или в случае развития ИА на фоне профилактического применения этого ЛС.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния проводят на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукормикоз), взаимодействия с другими ЛС (часто), особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в плазме крови), а также резистентность *Aspergillus*

spp. (редко). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и каспофунгин или липосомальный амфотерицин В и каспофунгин) или позаконазол. Для определения причины неэффективности применения вориконазола и позаконазола следует определить концентрации этих ЛС в плазме крови. Рекомендованная концентрация позаконазола в плазме крови – более 1 мг/л (**1В**).

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии (**1В**).

Терапия

Препарат выбора:

Взрослые:

- вориконазол (Код АТХ: J02AC03) в/в 12 мг/кг/сут в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или внутрь 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**1В**)

Альтернативные препараты:

- каспофунгин (Код АТХ: J02AX04) в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (**2В**);
- липосомальный амфотерицин В (Код АТХ. J02AA01) в/в 3 мг/кг/сут (**2С**);
- липидный комплекс амфотерицина В (Код АТХ. J02AA01) в/в 5 мг/кг/сут (**2С**);
- позаконазол (Код АТХ: J02AC04) внутрь 800 мг/сут (**2В**)

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- вориконазол или липосомальный амфотерицин В в сочетании с каспофунгином (**2В**);

Дети 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела <50 кг

Препарат выбора:

- вориконазол (Код АТХ: J02AC03) в/в 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или внутрь 18 мг/кг/сут (максимально 700 мг/сут) (**1В**).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин (Код АТХ: J02AX04) в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (**2В**);
- липосомальный амфотерицин В (Код АТХ. J02AA01) в/в 3 мг/кг/сут (**2С**);
- липидный комплекс амфотерицина В ((Код АТХ. J02AA01) в/в 5 мг/кг/сут (**2С**).

Альтернативные ЛС, ингаляции через небулайзер**:

- липосомальный амфотерицин (Код АТХ: J02AA01) В 12,5 мг два раза в неделю (**1С**)
- липосомальный комплекс амфотерицина В (Код АТХ: J02AA01) 12,5 мг два раза в неделю (**1С**).

Примечание: * Первое применение лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

** Применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

Литература

1. Williams C, Ranjendran R, Ramage G. Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. Curr Fungal Infect Rep 2016, 10:163–169
2. Li Puma J., et al. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis 2010
3. Ziesing S., Suerbaum S. , Sedlace L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. Medical Mycology, 2016, 54, 781–786
4. 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
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.
6. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Климко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. Журнал инфектологии – 2018, Т 10, № 2.
7. Górny R.L, at.al. Fungal fragments as indoor air biocontaminants. Appl. Environment. Microbiol. 2002.
8. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами. Дисс. 2008 г.
9. 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
10. 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.
11. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. Current Fungal Infection Reports •2014
12. 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
13. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. 2000 г.
14. 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.
15. Patterson TF Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29.
16. Elphick HE1, Southern KWAntifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 8; 11: CD002204.
17. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; A.J. Ullmann et al. Clinical Microbiology and Infection 24 (2018)).
18. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 45–68
19. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax 2015; 70: 270–277.
20. L.M. Yonker, C. Cigana, B. P. Hurley, A. Bragonzi,Host-pathogen interplay in the respiratory environment of Cystic FibrosisJ Cyst Fibros. 2015 July; 14(4): 431–439.
21. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, et al. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. Transplantation. 2014; 97 (3): 351–7.
22. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2007; 26: 879-886.
23. M. Helmi, R. B. Love, D. Welter, R.D. Cornwell, K.C. Meyer. Aspergillus Infection in Lung Transplant Recipients with Cystic Fibrosis* Risk Factors and Outcomes Comparison to Other Types of Transplant Recipients/ CHEST 2003; 123:800 – 808

Приложения

Приложение1 Раздел 3. «Генетика»

Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом РФ в 2017 г.

№	Название по cDNA	Название по положению в белке	Традиционное название	Класс	Характер нарушения функции белка	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
1	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	F508del	II	тяжелый	патогенный	52,8
2	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	CFTRdele2,3^	I	тяжелый	патогенный	6,2
3	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	E92K	неизвестно	мягкий	патогенный	3,0
4	c.2012delT	p.(Leu671*)	2143delT	I	тяжелый	патогенный	2,1
5	c.3718-2477C>T	нет	3849+10kbC->T	V	мягкий	патогенный	2,0
6	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	W1282X	I	тяжелый	патогенный	1,9
7	c.2052_2053insA * (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Thrfs*4)	2184insA	I	тяжелый	патогенный	1,8
8	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	1677delTA	I	тяжелый	патогенный	1,8
9	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	N1303K	II	тяжелый	патогенный	1,5
10	c.1624G>T	p.(Gly542*)	G542X	I	тяжелый	патогенный	1,3
11	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	L138ins	IV	мягкий	патогенный	1,2
12	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	394delTT	I	тяжелый	патогенный	0,9
13	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	R334W	IV	мягкий	патогенный	0,8
14	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	W1282R	II	тяжелый	не описан	0,6
15	c.1397C>G	p.(Ser466*)	S466X(c.1397C>G)	I	тяжелый	патогенный	0,5
16	c.2657+5G>A	нет	2789+5G>A	V	мягкий	патогенный	0,5
17	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	S1196X	I	тяжелый	патогенный	0,5
18	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	3821delT	I	тяжелый	патогенный	0,5
19	c.1240_1244delCAAAA (c.1243_1247delAACAA)	p.(Asn415*)	1367del5	I	тяжелый	не описан	0,3
20	c.3140-16T>A#	нет	3272-16T>A	V	мягкий	не описан	0,3
21	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	R1066C	II	тяжелый	патогенный	0,3
22	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	3944delGT	I	тяжелый	не описан	0,3
23	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	W1310X	I	тяжелый	не описан	0,2
24	c.2353C>T	p.(Arg785*)	R785X	I	тяжелый	патогенный	0,2
25	c.1657C>T	p.(Arg553*)	R553X	I	тяжелый	патогенный	0,2
26	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	R1162X	I	тяжелый	патогенный	0,2
27	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	L1335P	IV	мягкий	патогенный	0,2
28	c.489+1G>T	нет	621+1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2
29	c.580-1G>T	нет	712-1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2
30	c.1766+1G>A	нет	1898+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
31	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	4015delA	I	тяжелый	патогенный	0,1
32	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1) dup	нет	CFTRdup7-11(6b-10) ^	I	тяжелый	патогенный	0,1
33	c.1766+1G>C	нет	1898+1G->C	I	тяжелый	патогенный	0,1
34	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	S1159F	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
35	c.3717G>A	p.(Arg1239Arg)	3849G->A	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
36	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	R347P	IV	мягкий	патогенный	0,1
37	c.252T>A#	p.(Tyr84*)		I	тяжелый	не описан	0,1
38	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	G85E	II	тяжелый	патогенный	0,1

39	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	S945L	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
40	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	D1152H	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления	0,1
41	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	R1158X	I	тяжелый	патогенный	0,1
42	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	R117C	IV	мягкий	патогенный	0,1
43	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	3659delC	I	тяжелый	патогенный	0,1
44	c.1766+2T>C	нет	c.1766+2T>C	I	тяжелый	не описан	0,1
45	c.1116+1G>A	нет	1248+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
46	c.2374C>T	p.(Arg792*)	R792X	I	тяжелый	патогенный	0,1
47	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	A96E	неизвестно	мягкий	не описан	0,1
48	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	S1159P	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
49	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	4016insT	I	тяжелый	патогенный	0,1
50	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	4382delA	VI	тяжелый	патогенный	0,1
51	c.4364C>G	p.(Ser1455Ter)	S1455X	VI	мягкий	патогенный	0,1
52	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1) dup	нет	CFTRdup6b,7^	I	тяжелый	патогенный	0,1
53	c.1584+1G>A	нет	1716+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
54	c.1585-1G>A	нет	1717-1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
55	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	Y569H	неизвестно	мягкий	не описан	0,1
56	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	D579Y	неизвестно	тяжелый	не описан	0,1
57	c.223C>T	p.(Arg75*)	R75X	I	тяжелый	патогенный	0,1
58	c.1127_1128insA (c.1130dupA)	p.(Gln378Alafs*4)	1259insA	I	тяжелый	патогенный	0,1
59	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	Q98R	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
60	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	T1036N	неизвестно	мягкий	не описан	0,1
61	c.328G>C	p.(Asp110His)	D110H	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
62	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	3667ins4	I	тяжелый	патогенный	0,1
63	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	175delC	I	тяжелый	патогенный	0,1
64	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	574delA	I	тяжелый	патогенный	0,1
65	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	604insA	I	тяжелый	не описан	0,1
66	c.(273+1_274-1)_(1679+1_1680-1) del	нет	CFTRdele4-10^	I	тяжелый	патогенный	0,04
67	c.1083G>A#	p.(Trp361*)		I	тяжелый	не описан	0,04
68	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	E403D	неизвестно	тяжелый	не описан	0,04
69	c.1219delG#	p.(Glu407Asnfs*35)		I	тяжелый	не описан	0,04
70	c.1262delC#	p.(Thr421Ilefs*21)		I	тяжелый	не описан	0,04
71	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	G551D	III	тяжелый	патогенный	0,04
72	c.174_177delTAGA	p.(Asp58Glufs*32)	c.174_177delTAGA	I	тяжелый	патогенный	0,04
73	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	2043delG	I	тяжелый	не описан	0,04
74	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	2183AA->G	I	тяжелый	патогенный	0,04
75	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	2184delA	I	тяжелый	патогенный	0,04
76	c.2128A>T	p.(Lys710*)	K710X	I	тяжелый	патогенный	0,04
77	c.2589_2599delAATTTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28	2721del11	I	тяжелый	патогенный	0,04
78	c.2988+1G>A	нет	3120+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,04
79	c.3140-26A>G	нет	3272-26A->G	V	мягкий	патогенный	0,04
80	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	R1070Q	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления ие варианты	0,04
81	c.3274T>C	p.(Tyr1092His)	Y1092H	неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
82	c.3325delA#	p.(Ile1109Serfs*12)		I	тяжелый	не описан	0,04

83	c.350G>A	p.(Arg117His)	R117H	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления	0,04
84	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	A141D	неизвестно	мягкий	патогенный	0,04
85	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	4428insGA	VI	мягкий	патогенный	0,04
86	c.53+1G>T	нет	185+1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,04
87	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	681delC	I	тяжелый	не описан	0,04
88	c.869+2T>G#	нет		I	тяжелый	не описан	0,04
89	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	Y362X	I	тяжелый	не описан	0,04
90	c.2978A>C#	p.(Asp993Ala)		неизвестно	мягкий	не описан	0,04
91	c.831G>A#	p.(Trp277*)		I	тяжелый	не описан	0,04
92	c.1525G>C#	p.(Gly509Arg)		неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
93	c.580G>A#	p.(Gly194Arg)	G194R	неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
94	c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del#	нет	CFTRdele1-10^	I	тяжелый	патогенный	0,04
95	c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1)del	нет	CFTRdele2^	I	тяжелый	патогенный	
96	c.[1075C>A;1079C>A]	p.(Gln359Lys;Thr360Lys)	Q359K/T360K	неизвестно	тяжелый	патогенный	
97	c.[1210−12[5];1210-34TG[12]]	нет	5T;TG12	V	мягкий	варьирующие клинические проявления	
98	c.1040G>A	p.(Arg347His)	R347H	IV	мягкий	патогенный	
99	c.115C>T	p.(Gln39*)	Q39X	I	тяжелый	патогенный	
100	c.1163C>T	p.(Thr388Met)	T388M	неизвестно	мягкий	не описан	
101	c.1202G>A или c.1203G>A	p.(Trp401*)	W401X	I	тяжелый	патогенный	
102	c.1210−12[5]	нет	5T	V	мягкий	варьирующие клинические проявления	
103	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	A455E	V	мягкий	патогенный	
104	c.1382G>A#	p.(Gly461Glu)	G461E	III	неизвестно	не описан	
105	c.1393-1G>A	нет	1525-1G->A	I	тяжелый	патогенный	
106	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	G480S	неизвестно	неизвестно	не описан	
107	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	Q493R	неизвестно	неизвестно	не описан	
108	c.1487G>A	p.(Trp496*)	W496X	I	тяжелый	патогенный	
109	c.1517T>C	p.(Ile506Thr)	I506T	неизвестно	тяжелый#	не описан	
110	c.164+1G>T	нет	296+1G->T	I	тяжелый	патогенный	
111	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	S549N	III	тяжелый	патогенный	
112	c.1680-1G>C#	нет		I	тяжелый	не описан	
113	c.1704G>T	p.(Leu568Phe)	L568F	неизвестно	тяжелый	не описан	
114	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	Y569D	III	неизвестно	патогенный	
115	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	D572N	неизвестно	тяжелый	не описан	
116	c.1792A>T	p.(Lys598*)	K598X	I	тяжелый	не описан	
117	c.1795_1796insAAA#	p.(Lys598dup)	K598ins	неизвестно	неизвестно	не описан	
118	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	T604I	неизвестно	тяжелый	не описан	
119	c.1986_1989delAACT	p.(Thr663Argfs*8)	2118del4	I	тяжелый	патогенный	
120	c.2053_2054insC (c.2053dupC)	p.(Gln685Profs*84)	2185insC	I	тяжелый	патогенный	
121	c.2125C>T	p.(Arg709*)	R709X	I	тяжелый	патогенный	
122	c.2491G>T	p.(Glu831*)	E831X	I	тяжелый	патогенный	
123	c.2551C>T	p.(Arg851*)	R851X	I	тяжелый	патогенный	
124	c.2645G>A	p.(Trp882*)	W882X	I	тяжелый	патогенный	

125	c.2658-2A>G	нет	2790-2A->G	I	тяжелый	не описан	
126	c.274-1G>A	нет	406-1G->A	I	тяжелый	патогенный	
127	c.274G>T	p.(Glu92*)	E92X	I	тяжелый	не описан	
128	c.275A>C#	p.(Glu92Ala)		неизвестно	тяжелый	патогенный	
129	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	G970D	неизвестно	неизвестно	патогенный	
130	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	Y1032C	неизвестно	мягкий	варьирующие клинические проявления	
131	c.3140-11A>G	нет	3272-11A->G	V	мягкий	не описан	
132	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	R1066H	неизвестно	неизвестно	патогенный	
133	c.3208C>T	p.(Arg1070Trp)	R1070W	IV	неизвестно	варьирующие клинические проявления	
134	c.3229_3230delCT	p.(Leu1077Valfs*78)	3359delCT	I	тяжелый	не описан	
135	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	R1102X	I	тяжелый	патогенный	
136	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	E1104X	I	тяжелый	патогенный	
137	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	3791delC	I	тяжелый	патогенный	
138	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	G1249E	неизвестно	неизвестно	не описан	
139	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	S1255P	III	тяжелый	патогенный	
140	c.3873+1G>T	нет	4005+1G>T	I	тяжелый	не описан	
141	c.3893delG#	p.(Gly1298Glufs*30)		I	тяжелый	не описан	
142	c.3963+1G>T	нет	4095+1G->T	I	тяжелый	не описан	
143	c.3983T>A#	p.(Ile1328Lys)		неизвестно	неизвестно	не описан	
144	c.409_412delCTCC	p.(Leu137Tyrfs*15)	541del4	I	тяжелый	не описан	
145	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	Q1412X	неизвестно	тяжелый	патогенный	
146	c.4242+1G>A	нет	4374+1G->A	I	тяжелый	патогенный	
147	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	Q1476X	VI	мягкий	не описан	
148	c.494delT	p.(Leu165*)	624delT	I	тяжелый	не описан	
149	c.531delT	p.(Ile177Metfs*12)	663delT	I	тяжелый	патогенный	
150	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	G178R	III	тяжелый	патогенный	
151	c.55T>G#	p.(Trp19Gly)	W19G	неизвестно	мягкий	не описан	
152	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	P205S	неизвестно	мягкий	патогенный	
153	c.79G>T	p.(Gly27*)	G27X	I	тяжелый	патогенный	
154	c.868C>T	p.(Gln290*)	Q290X	I	тяжелый	не описан	
155	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	1078delT	I	тяжелый	патогенный	
156	c.264_268delATATT #	p.(Leu88Phefs*21)		I	тяжелый	не описан	
157	c.3874-2A>G#	нет		I	тяжелый	не описан	
158	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del((2908+1_2989-1)del] #	нет	CFTRdele12,13;del16^	I	тяжелый	не описан	
159	c.2417A>G	p.(Asp806Gly)	D806G	неизвестно	неизвестно	не описан	
160	c.1210-34T>G#	No protein name		неизвестно	мягкий	не описан	
161	c.1513A>C#	p.(Asn505His)		неизвестно	неизвестно	не описан	
162	c.2435T>A#	p.(Leu812*)		I	тяжелый	не описан	
163	c.3112C>T#	p.(Gln1038*)		I	тяжелый	не описан	
164	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)		неизвестно	неизвестно	не описан	
165	c.451delC#	p.(Gln151Argfs*2)		I	тяжелый	не описан	
166	c.71_72delinsA#	p.(Leu24*)		I	тяжелый	не описан	
167	c.(2908+1_2909-1)_(3367+1_3368+1)del#	нет	CFTRdele16-17в^	I	тяжелый	патогенный	
168	c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del#	нет	CFTRdele17a-19^	I	тяжелый	не описан	
169	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	W1063X	I	тяжелый	не описан	
170	c.1708_1712delTTATT#	p.(Leu570Argfs*17)		I	тяжелый	не описан	

171	c.353delC #	p.(Ser118Leufs*6)		I	тяжелый	не описан	
172	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA#	p.(Trp1310_Gln1313del)		I	тяжелый	не описан	
173	c.4404A>C	p.(Lys1468Asn)		неизвестно	мягкий	не описан	
174	c.2619+1G>A#	нет		I	тяжелый	не описан	
175	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	4040delA	I	тяжелый	патогенный	
176	c.613C>A#	p.(Pro205Thr)		неизвестно	мягкий	не описан	
177	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	V392G	неизвестно	мягкий	не описан	
178	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	1660delG	I	тяжелый	не описан	
179	c.1526G>T#	p.(Gly509Val)		неизвестно	неизвестно	не описан	
180	c.1608delA#	p.(Asp537Thrfs*3)		неизвестно	тяжелый	не описан	
181	c.653T>A	p.(Leu218*)	L218X	I	тяжелый	не описан	
182	c.697C>T	p.(Leu233Phe)	L233F	неизвестно	неизвестно	не описан	
183	c.1679+1634A>G	нет	1811+1,6kbA->G	V	мягкий	не описан	
184	c.1581dupA#	p.(Glu528Argfs*40)		I	тяжелый	не описан	
185	c.1742T>G#	p.(Leu581*)		I	тяжелый	не описан	
186	c.458G>T#	p.(Arg153Ile)		неизвестно	неизвестно	не описан	
187	c.743+2T>A#	нет	c.743+2T>A	неизвестно	тяжелый	не описан	
188	c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del#	нет	CFTRdele7*	(I)	тяжелый	патогенный	
189	c.2963C>G	p.(Pro988Arg)		неизвестно	мягкий	не описан	
190	c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del#	нет	CFTRdel4-7;del9-10^	(I)	тяжелый	не описан	
191	c.4298A>G#	p.(Glu1433Gly)		неизвестно	мягкий	не описан	
192	c.2493delG	p.(Glu831Aspfs*13)		I	тяжелый	не описан	
193	c.1679+2T>C	нет		(I)	тяжелый	не описан	
194	c.3857T>C	p.(Phe1286Ser)	F1286S	неизвестно	мягкий	не описан	
195	c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del#	нет	CFTRdele2-7^	неизвестно	тяжелый	не описан	
196	c.-593A>G	нет	-461A->G	неизвестно	неизвестно	не описан	

Примечание: # - генетические варианты гена CFTR, отсутствующие в базах CFTR1, 2
- нумерация экзонов согласно традиционной номенклатуре^

Приложение 2. Раздел 3 Генетика . Бланк генетического заключения

Комитетом по контролю качества ESHG (The European Society of Human Genetics – Европейское общество генетики человека) Quality committee [1] разработаны рекомендации по оформлению заключений диагностических генетических тестов.

Для корректной интерпретации результатов рекомендовано в направление для генетического тестирования включать оптимальное количество клинической информации. Цель исследования должна быть четко определена (например, подтверждение диагноза, установленного другими методами, дифференциальная диагностика нескольких заболеваний, тестирование носительства, пренатальное тестирование). Этническая принадлежность/национальность индивида, родословная, составленная генетиком, и другая дополнительная информация может быть указана при необходимости. Рекомендовано на каждого неродственного пациента заполнять отдельное заключение в целях сохранения конфиденциальности. Однако в случае рецессивных заболеваний, когда для пары имеется риск рождения больного ребенка, необходимо, чтобы оба индивида были обследованы одновременно. Если члены одной семьи обследуются одновременно, вопрос о заполнении индивидуальных или общих заключений зависит от заболевания, цели обращения и т.д.

Рекомендовано, чтобы заключение генетического обследования включало следующие разделы:

1. Административный Название (например: Результат молекулярно-генетического исследования *CFTR*-гена)

- Название лаборатории, выполняющей исследование и заполняющей заключение, и контакты
- Дата заполнения заключения
- (Следует указать номера и общее число страниц, если заключение состоит из нескольких страниц (например, 1/3))
- • Ф.И.О. и полный адрес врача, направившего пациента на исследование.

2. Идентификация обследуемого индивида и образца
- Фамилия, имя, отчество (полностью)
- Дата рождения (полностью)
- Пол
- Исследуемый материал (ДНК, выделенная из…, кровь с ЭДТА, биоптат…, культивированные амниоциты, клетки ворсин хориона и т.д.)
- Состояние образца (заморожен, гемолизирован и т.д.)

3. Цели исследования

Изложение цели исследования должно включать по крайней мере три аспекта:
- наименование заболевания или маркеры, которые были протестированы (например, муковисцидоз)
- тип тестирования (например, подтверждение диагноза, определение статуса носительства, пренатальная диагностика и т.д.)
- причина назначения тестирования (например, семейная история муковисцидоза)

4. Спецификация генетического тестирования
- названия использованных методов исследования
- список протестированных патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, ДНК-маркеров, при секвенировании – исследованные регионы гена, референсная последовательность
- если использован коммерческий набор, его название и версия
- чувствительность метода в популяции, из которой происходит обследуемый индивид, если это возможно

5. Результат

Результат должен быть ясно представлен в однозначной форме. Если проведено несколько исследований, каждый результат следует представлять отдельно. Не следует использовать термины «положительный» и «отрицательный», так как они могут быть истолкованы неоднозначно. Для обозначения выявленных генетических вариантов следует использовать номенклатуру и референсную последовательность, рекомендуемую HGVS (Human Genome Variation Society). Поскольку номенклатура и рекомендуемая референсная последовательность со временем меняются, необходимо использовать также традиционные обозначения генетических вариантов, в скобках указывая их.

Если выявлено более одного патогенного генетического варианта, следует указывать фазу сцепления (если она известна).

6. Интерпретация результата

Согласно рекомендациям Комитета по контролю качества ESHGQ [1], лабораторное заключение должно содержать информацию, которая позволила бы врачам-генетикам осуществить клиническую интерпретацию результата исследования с использованием литературных ресурсов (например, описан ли обнаруженный миссенс-вариант в базах данных, к какому классу относится, известно ли его клиническое значение; в случае необходимости можно рекомендовать проведение генеалогического/семейного исследования).

Литература:

1. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. ESHG Quality committee. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet. 2014 Feb22(2):160-170.

Приложение 3
(к Разделу «Организация медицинской помощи больным МВ. Центр муковисцидоза»)

Хронометраж рабочего времени (проведен и подготовлен сотрудниками научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ»)

Прием первичного пациента по скринингу

Вид деятельности	Минимальное время, минуты	Время МЕ, минуты	Максимальное время, минуты
Первичный пациент с неподтвержденным диагнозом МВ			
Заведение амбулаторной карты	4	5	6
Опрос родителей. Сбор анамнеза	5	7	10
Дезинфекция рук, фонендоскопа, пульсоксиметра	2	2	2
Осмотр ребенка	10	12	15
Взвешивание, измерение роста. Оценка физического развития	5	5	5
Пульсоксиметрия	2	3	4
Проведение потовой пробы	20	25	30
Трактовка результатов потовой пробы Ответы на вопросы Проведение беседы о необходимости повторного скрининга через год Беседа о возможных проявлениях муковисцидоза, при появлении которых необходимо проведение повторной потовой пробы ранее достижения 1 года	5	7	10
Оформление заключения	10	12	15
ИТОГО	**63**	**78**	**97**
Дополнение – в случае проведения при необходимости потовой пробы на аппарате «Макродакт» время пробы и обработки аппарата удлиняется на 15 минут			
Первичный пациент с сомнительными результатами потовой пробы (дополнительно к базовым затратам времени)			
Беседа с родителями: - о необходимости дальнейшего обследования - о заболевании МВ и вариантах его течения - о возможностях диагностики - планировании семьи - предварительные рекомендации	10	12	15
Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	5	7	10
Получение и трактовка результатов анализов и обследований	3	4	5
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию. Подбор терапии в случае выявления сопутствующих состояний	10	12	15
ИТОГО	**28**	**35**	**45**
Первичный пациент с подтвержденным диагнозом МВ (дополнительно к базовым затратам времени)			

Беседа с родителями: - о необходимости дальнейшего обследования - о заболевании МВ и вариантах его течения - о возможностях диагностики - об алгоритме молекулярно-генетической диагностики - о планировании семьи - рекомендации по питьевому режиму, потреблению соли, по кормлению и введению прикорма, особенности диеты - о необходимости соблюдения санитарно-эпидемиологических норм пациентов с муковисцидозом дома и в Центре - о необходимости раннего начала профилактической терапии - обучение подбору доз ферментозаместительной терапии - о кинезитерапии - об особенностях антибактериальной терапии и течении ОРЗ - ознакомление с планом наблюдения и обследования в Центре муковисцидоза - беседа о вакцинации - о прохождении МСЭ - механизм получения бесплатных жизненно необходимых препаратов	40	50	60
Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	5	6	7
Взятие мазка с задней стенки глотки для микробиологического исследования	5	6	7
Печать и трактовка результатов анализов и обследований	4	4	4
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию. Подбор терапии в случае выявления сопутствующих состояний	20	25	30
Беседа с родителями, обсуждение окончательных рекомендаций, по выписке по результатам обследований (обсуждение, причины изменений, возможность коррекции, возможные перспективы), коррекция базисной терапии	10	15	20
Обучение приемам кинезитерапии, демонстрация дыхательных тренажеров	10	15	20
Обучение ингаляционной технике, правилам обработки небулайзера в домашних условиях	10	10	10
Внесение данных о первичных больных в реестр больных муковисцидозом региона, Российский и Европейский регистры	10	10	10
ИТОГО	**114**	**141**	**168**

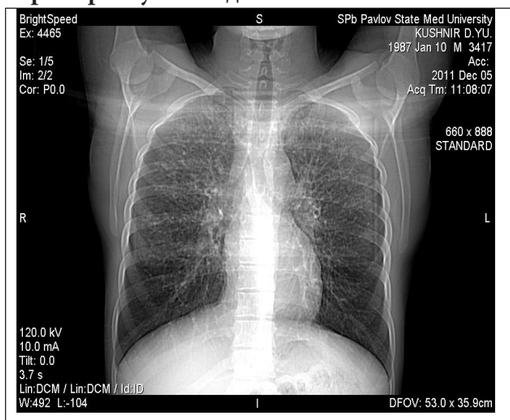
ИТОГО: Первичный ребенок по скринингу с проведением потовой пробы с первой попытки и неподтвержденным диагнозом МВ, отсутствием необходимости дополнительного обследования – минимум 63 минуты (при отсутствии технических сложностей). Первичный ребенок по скринингу с проведением потовой пробы с первой попытки, подтвержденным диагнозом МВ – минимум 177 минут (при отсутствии технических сложностей).
Технические сложности, возникающие в процессе осмотра ребенка, проведения потовой пробы и пульсоксиметрии, разъяснения родителям результатов обследования и рекомендаций, могут значительно увеличивать время приема.
Между приемами пациентов требуются проветривание кабинетов, обработка кушеток, горизонтальных поверхностей, дверных ручек и т.д. дезинфицирующими растворами – занимает не менее 5 минут. Ребенок с муковисцидозом наблюдается 1 раз в 3 месяца, по показаниям – чаще. Ребенок с муковисцидозом на первом году жизни наблюдается в Центре муковисцидоза ежемесячно (минимум 10-12 приемов в год), по показаниям – чаще.

Вид деятельности	**Минимальное время, минуты**	**Время МЕ, минуты**	**Максимальное время, минуты**

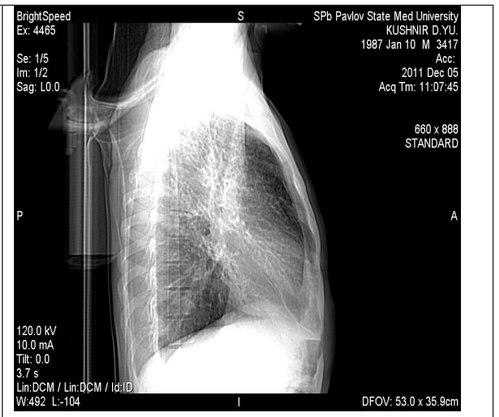
Заведение амбулаторной карты (возможно, заведение амбулаторной карты можно убрать, скорее всего в КДЦ есть регистраторы)	5	5	6
Опрос родителей, жалобы, динамика	5	7	10
Дезинфекция рук, фонендоскопа, пульсоксиметра	2	2	2
Взвешивание, измерение роста Оценка физического развития	5	7	9
Осмотр ребенка	10	12	15
Пульсоксиметрия	2	3	4
Беседа с родителями: - о заболевании МВ и вариантах его течения - о результатах молекулярно-генетической диагностики - о планировании семьи - о рекомендациях по питьевому режиму, потреблению соли, кормлению и введению прикорма, особенности диеты - о необходимости соблюдения санитарно-эпидемиологических норм пациентов с муковисцидозом дома и в центре - о необходимости регулярного проведения профилактической терапии - коррекция ингаляционной терапии - расчет дозы, коррекция дозы ферментной заместительной терапии - о необходимости ежедневной кинезитерапии, контроль техники и схемы ингаляционной терапии - об особенностях антибактериальной терапии и течении ОРЗ - ознакомление с планом наблюдения и обследования в Центре муковисцидоза - беседа о вакцинации Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	10	15	20
Трактовка результатов анализов и обследований. Подбор и коррекция терапии	10	12	15
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию	10	12	15
Беседа с родителями и ребенком, обсуждение окончательных рекомендаций по выписке по результатам обследований (обсуждение, причины изменений, возможность коррекции, возможные перспективы), коррекция базисной терапии. Ответы на вопросы родителей. Ответы на вопросы ребенка	10	15	20
ИТОГО	**69**	**90**	**116**
Проведение ФВД всем детям старше 5 лет			
Дополнительно к осмотру детей в возрасте старше 5 лет проведение ФВД – обработка рук, обработка аппарата, обучение дыхательному маневру, повторение маневра трижды, повтор маневра при незасчитанной попытке, печать результатов, трактовка результатов. Ответы на вопросы родителей и ребенка	25	30	35
Годовой эпикриз (дополнительно к плановому приему ребенка)			

Написание годового эпикриза Анализ течения заболевания в течение года Анализ динамики веса и роста в течение года Анализ данных лабораторных исследований в течение года (ОАК, ОАМ, копрологии, ИГ и т.д.) Анализ результатов обследования в течение года, сравнение с предыдущими показателями (УГИ, КТ, допплерография, ЭКГ, Эхо-КГ и т.д.) Анализ динамики ФВД Анализ динамики микробиологического обследования Коррекция программы наблюдения Коррекция базисной терапии	60	70	80
ИТОГО, годовой прием	**155**	**190**	**231**
ИТОГО, годовой прием – дети младше 5 лет без ФВД	**130**	**160**	**196**
Эпикриз для МСЭ (дополнительно к плановому приему ребенка)			
Написание заключения для МСЭ в соответствии с требованиями приказа № 1024 от 17.12.2015 года Министерства труда и социальной защиты РФ. Сопоставление показателей: ДНК-диагностики, уровня панкреатической эластазы, оценка поражения бронхолегочной системы, степени ДН, сатурации, показателей микробиологического обследования, нутритивного статуса, расчет ИМТ, центильных интервалов, показателей КТ органов грудной клетки или рентгенографии органов грудной клетки, наличие осложнений муковисцидоза (цирроз, признаки портальной гипертензии, гиперспленизм, ЖКБ, СДИО, эпизоды кровохарканья, пневмотораксы, полипоз носа, оперативные вмешательства, наличие сахарного диабета, остеопороза и т.д. – с требованиями и критериями классификации, используемой при осуществлении МСЭ	60	70	80
ИТОГО: прием для прохождения МСЭ	**155**	**190**	**231**
ИТОГО: прием для прохождения МСЭ – дети младше 5 лет без ФВД	**130**	**160**	**196**
Дополнительные затраты времени врача ежемесячно			
Оформление справок, направлений, заключений на одного больного	20	25	30
Участие в конференциях, написание статей, подготовка и участие в школе муковисцидоза для родителей, консультации по скайпу, электронной почте, по телефону	120	140	180
Участие в консилиумах 1 раз в 2 недели по 2 часа	240	240	240
ИТОГО	**380**	**405**	**450**
Дополнительные затраты времени в день – консультации больных в стационаре 60-90 мин			

Приложение 4. Раздел 11.
Примеры лучевой диагностики



а



б

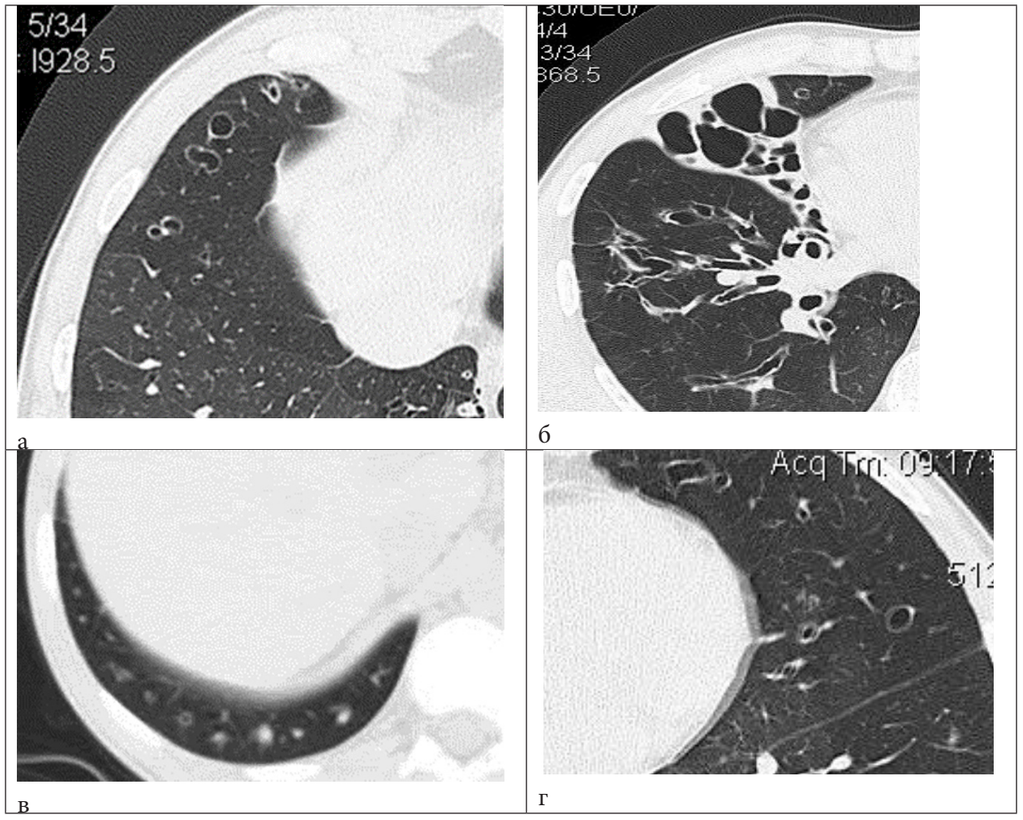
Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки в передне-задней и правой боковой проекциях (а, б). Усиление и деформация легочного рисунка в прикорневых и ядерных отделах по крупно-ячеистому и петлистому типу за счет проявлений деформирующего бронхита, бронхоэктазов. Признаки гиперинфляции – низкое стояние купола диафрагмы, ее уплощенность, бочкообразная форма грудной клетки с увеличением ретростернального и ретрокардиального пространств, каплевидная форма сердца. Расширение и неструктурность корней легких за счет гиперплазии лимфатических узлов бронхопульмональных групп.

а

б

Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки в передне-задней и правой боковой проекциях (а, б). Поражение бронхиального дерева типичное для муковисцидоза – неравномерное значительное расширение просвета крупных бронхов слева, частичное заполнение их мокротой. Осложнение длительного течения воспалительного процесса – формирование фиброателектаза правого легкого: значительное уменьшение его объема (смещение средостения вправо, высокое стояние правой половины купола диафрагмы, девиация вправо трахеи), консолидация (фиброзирование) легочной ткани, множественные частично заполненные мокротой цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы.

Рис. 3. На КТ (а) поражение бронхиального дерева типичное для муковисцидоза – неравномерное значительное расширение просвета крупных и средних бронхов в ядерных отделах с обеих сторон (цилиндрические бронхоэктазы), утолщение их стенок, частичное заполнение их просвета мокротой. Выраженная неравномерность вентиляции легочной ткани – проявления бронхиальной обструкции. На рентгенограмме органов грудной клетки в передне-задней проекции (б) определяются признаки напряженного пневмоторакса – значительное количество свободного газа в правой плевральной полости, коллабирование на 2/3 правого легкого, смещение тени средостения в противоположную сторону.



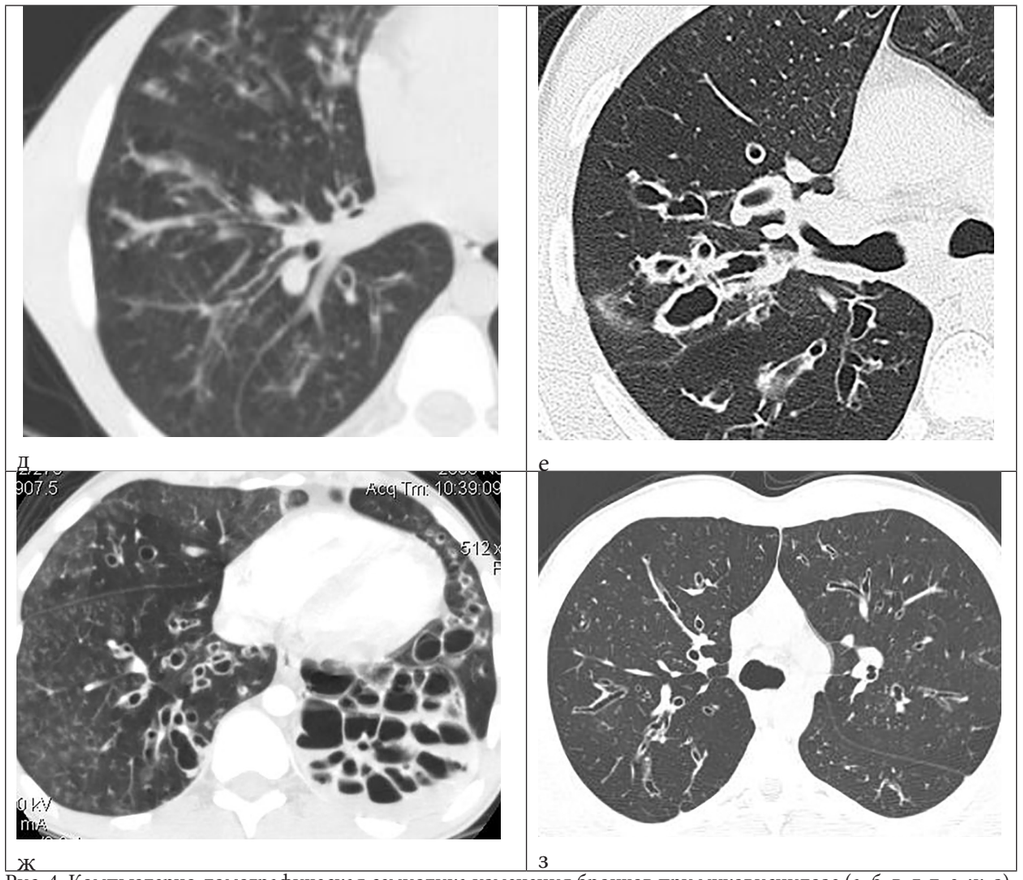
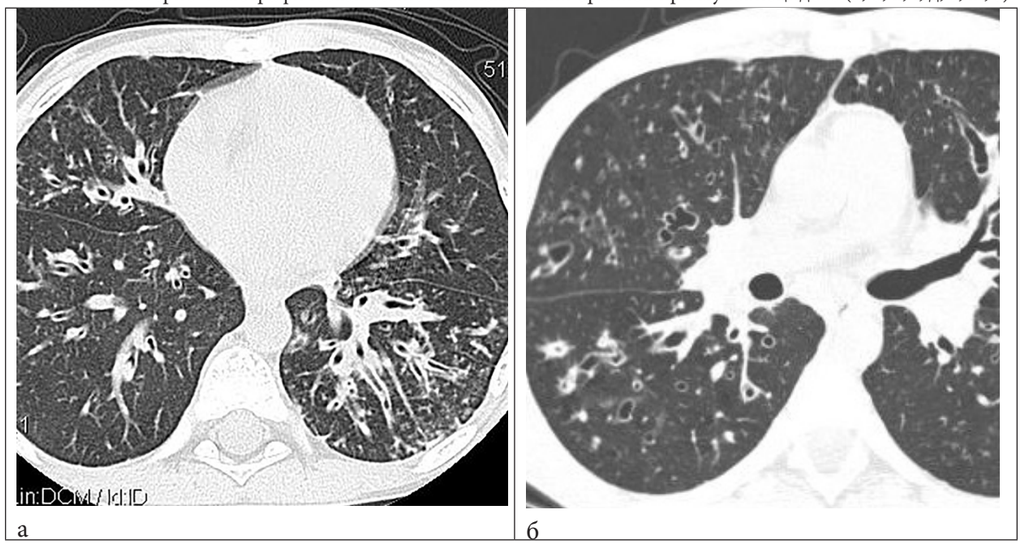


Рис. 4. Компьютерно-томографическая семиотика изменения бронхов при муковисцидозе (а, б, в, г, д, е, ж, з).



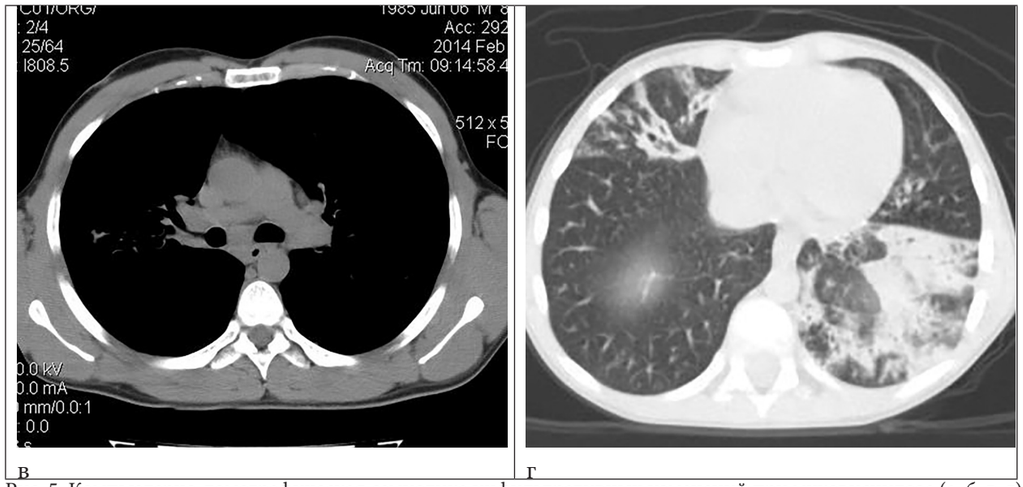
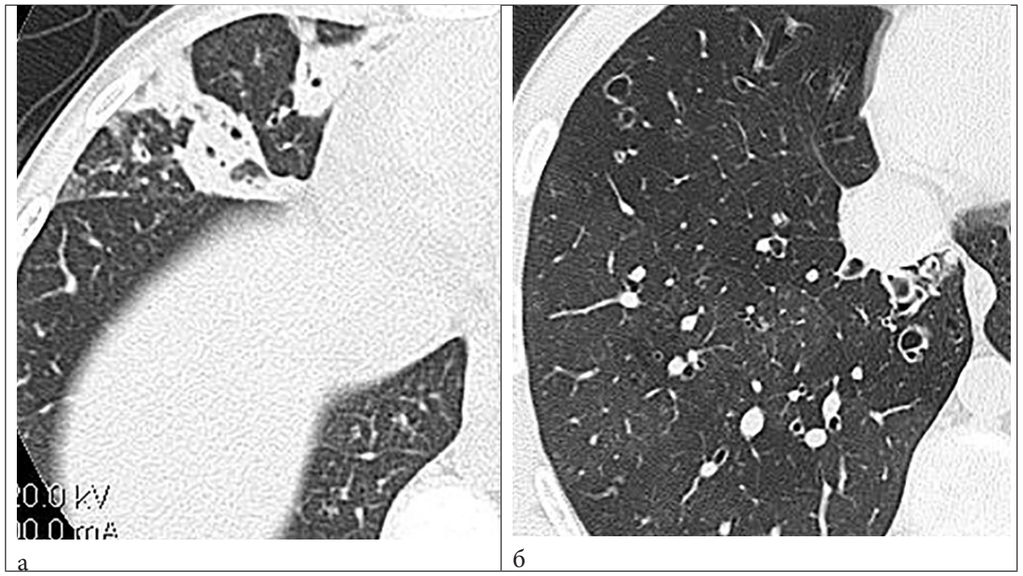


Рис. 5. Компьютерно-томографическая семиотика инфильтративных изменений при муковисцидозе (а, б, в, г)



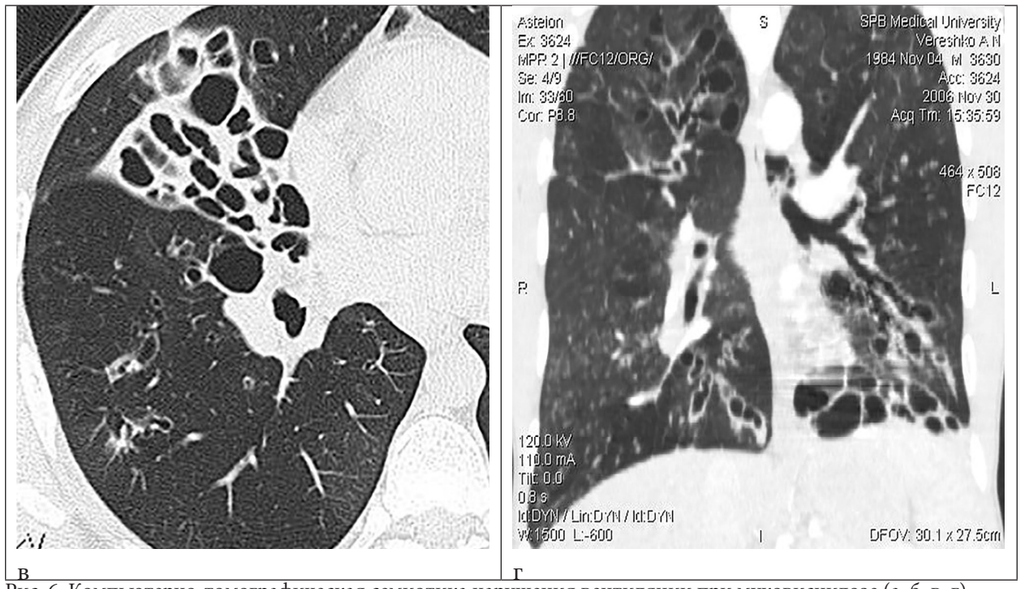


Рис. 6. Компьютерно-томографическая семиотика нарушения вентиляции при муковисцидозе (а, б, в, г).

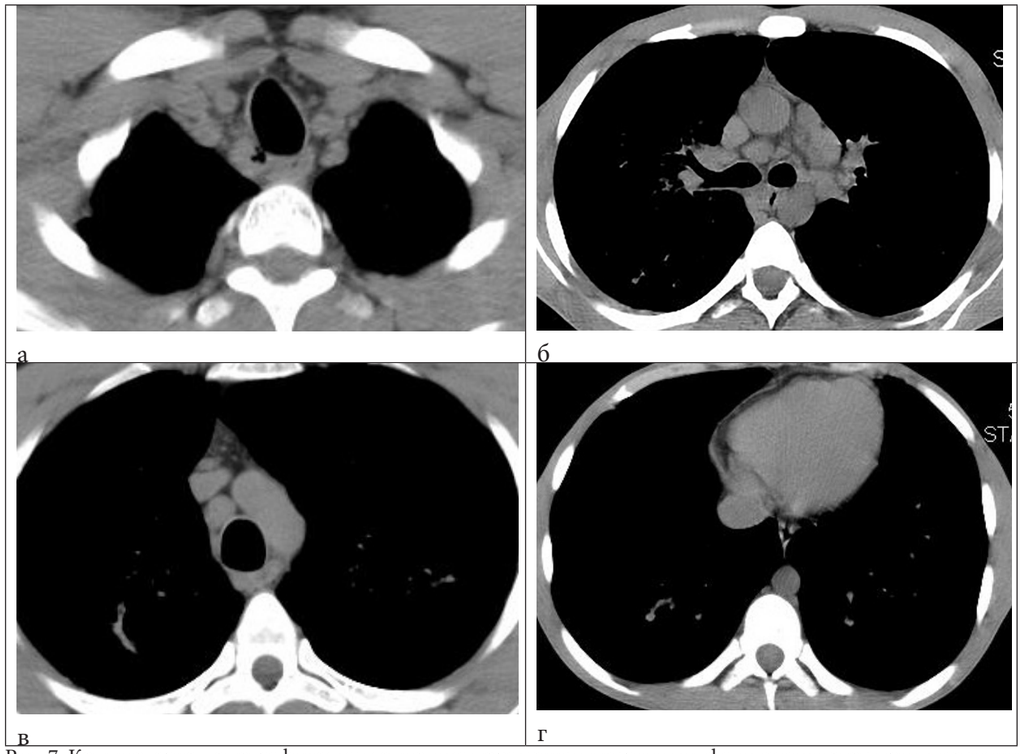


Рис. 7. Компьютерно-томографическая семиотика поражения плевры и лимфатических узлов при муковисцидозе (а, б, в, г).

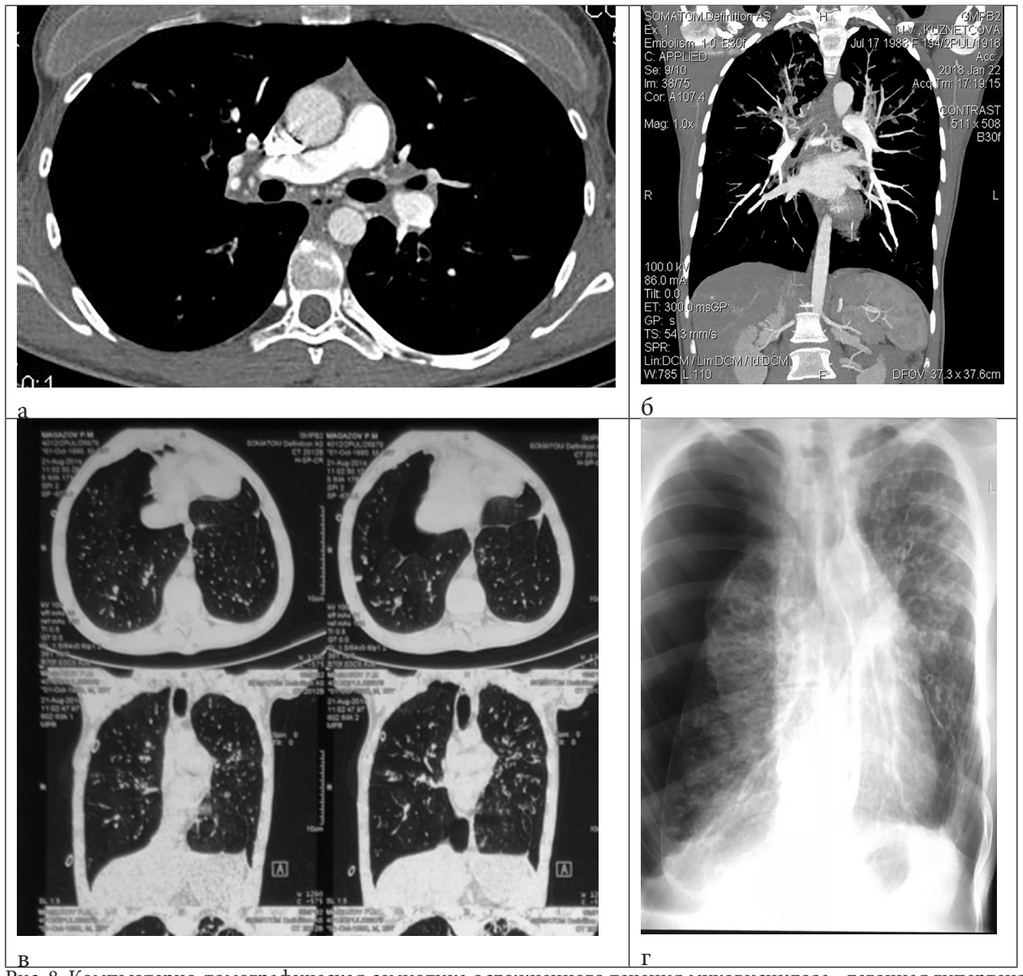
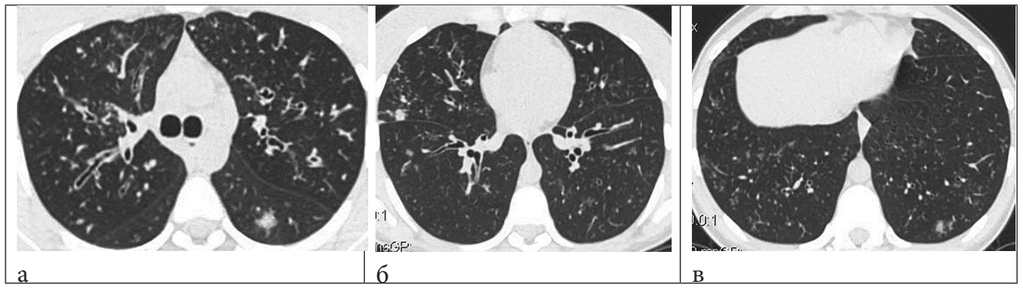


Рис. 8. Компьютерно-томографическая семиотика осложненного течения муковисцидоза –легочная гипертензия (а), расширение бронхиальных артерий (б), пневмоторакс (в, г).



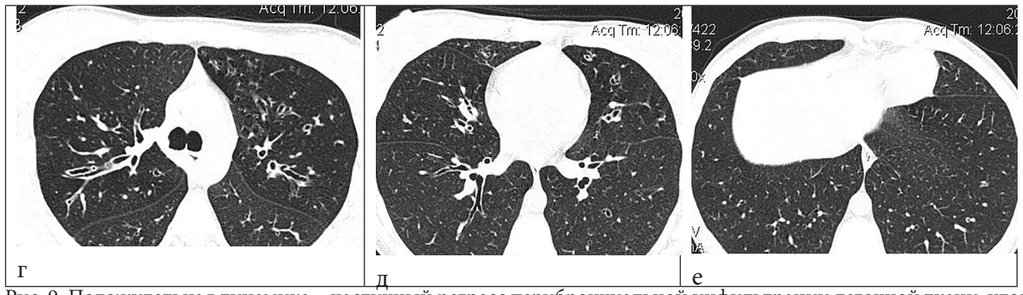


Рис. 9. Положительная динамика – частичный регресс перибронхиальной инфильтрации легочной ткани, утолщения стенок бронхов, бронхогенных очагов в легочной ткани (проявлений аспергиллеза) на фоне антимикотической терапии: 15.02.2017г. (а, б, в); 10.06.2017г. (г, д, е).

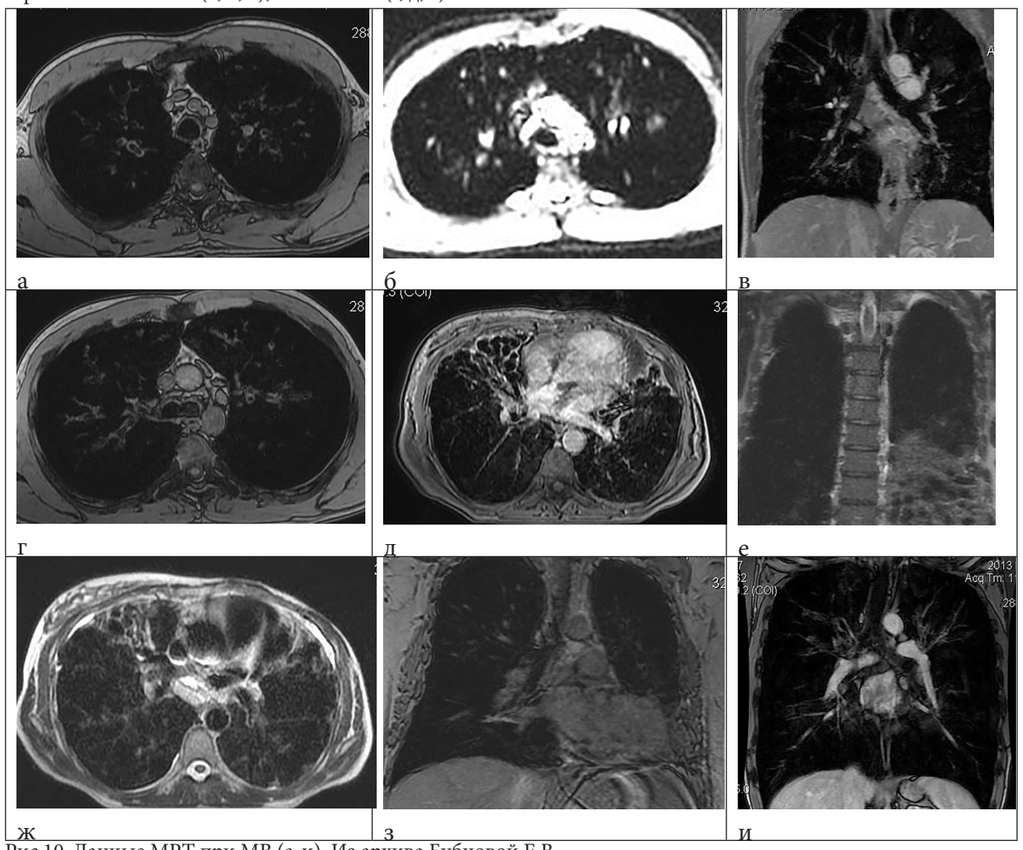
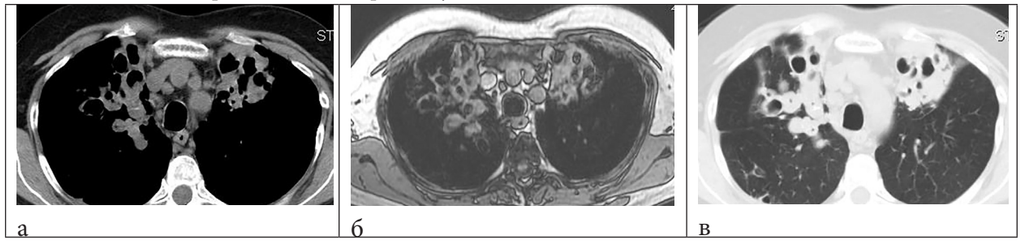


Рис.10. Данные МРТ при МВ (а-и). Из архива Бубновой Е.В.



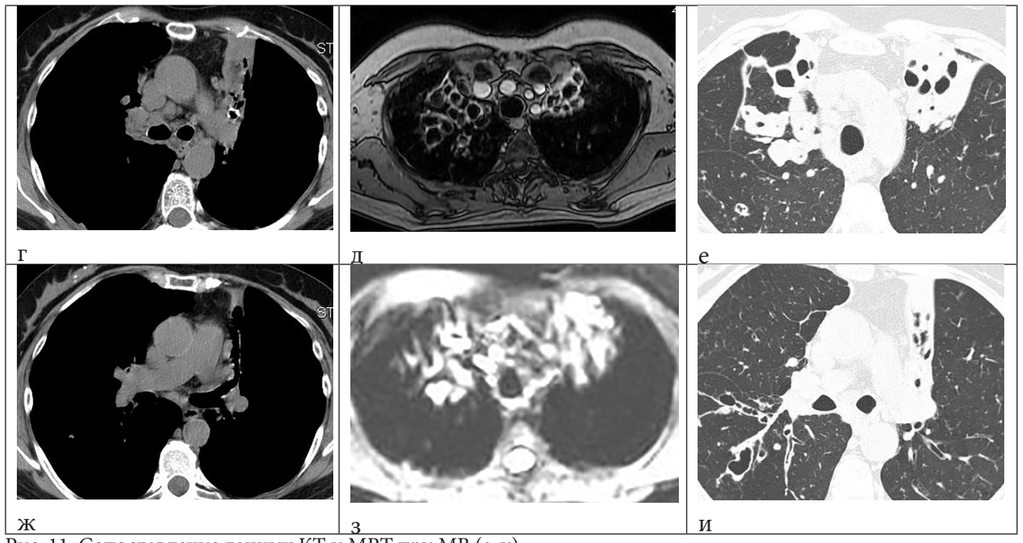
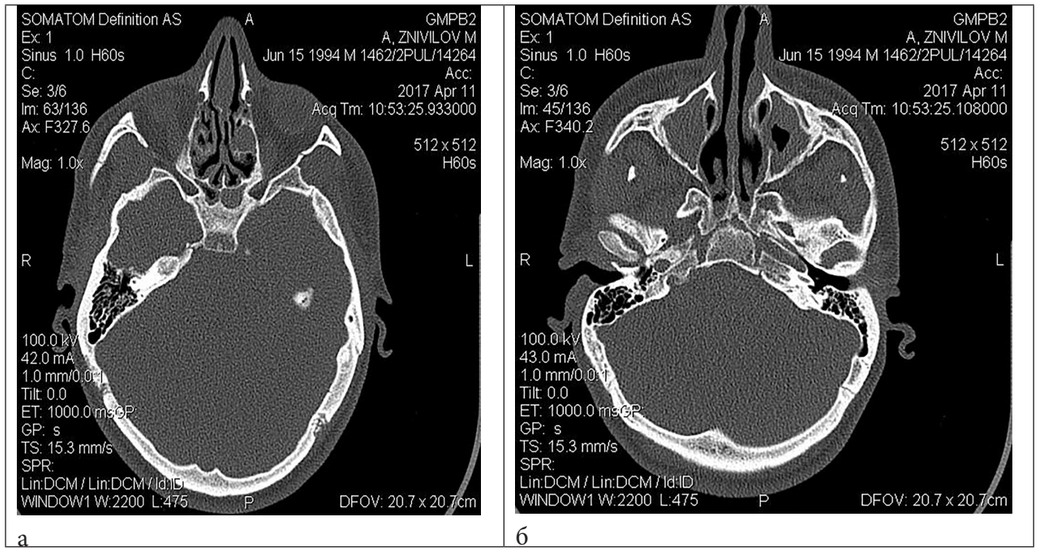


Рис. 11. Сопоставление данных КТ и МРТ при МВ (а-и).



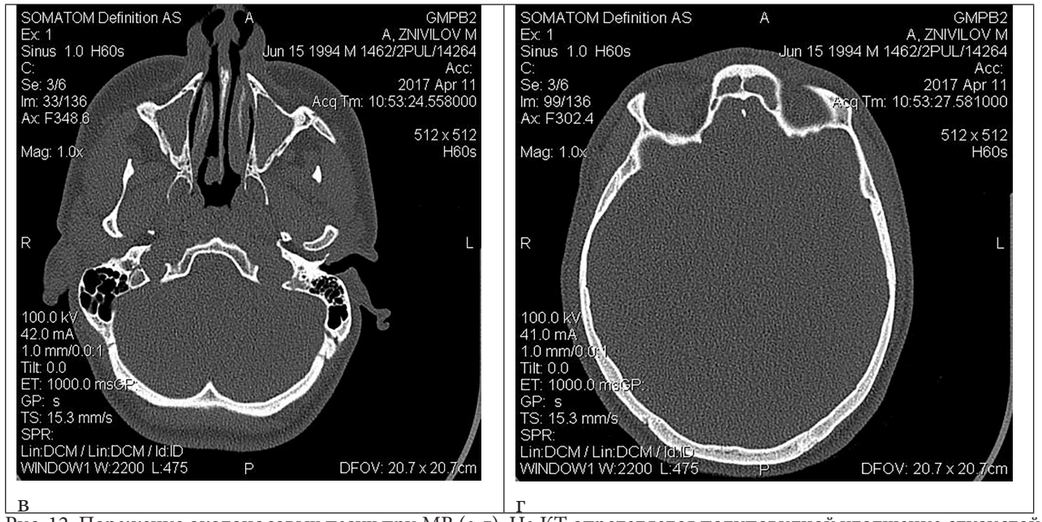


Рис. 12. Поражение околоносовых пазух при МВ (а-г). На КТ определяется полиповидной утолщение слизистой оболочки всех околоносовых пазух, остио-меатальные комплексы блокированы с обеих сторон за счет наличия полипов в устьях. Истончение и склерозирование стенок верхнечелюстных пазух, изменение их формы – ремодулирование.

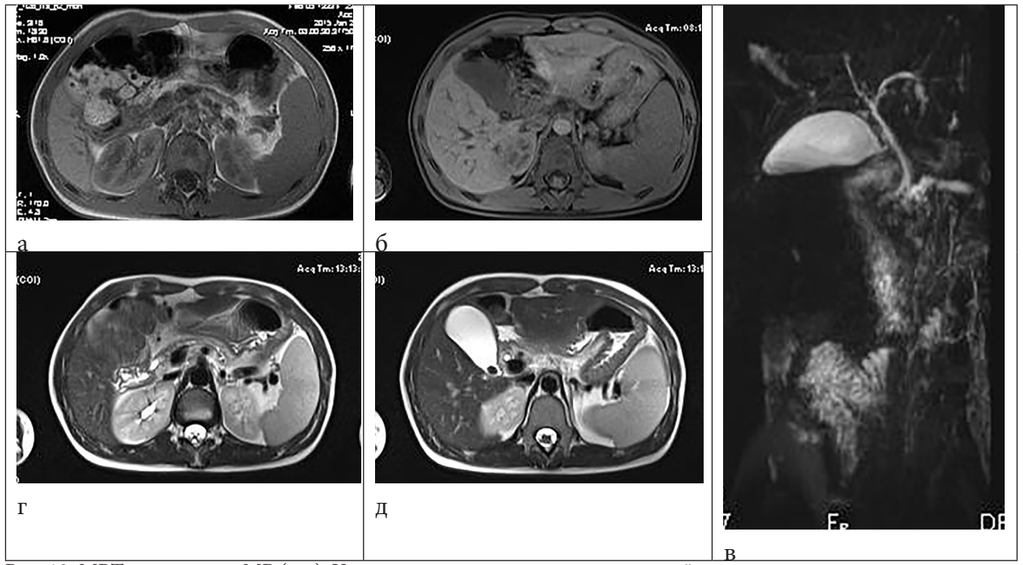


Рис. 13. МРТ живота при МВ (а-д). Увеличение размеров печени, жировой гепатоз, инволюция поджелудочной железы, конкременты в желчном пузыре и в Вирсунговом протоке, расширение панкреатического протока.

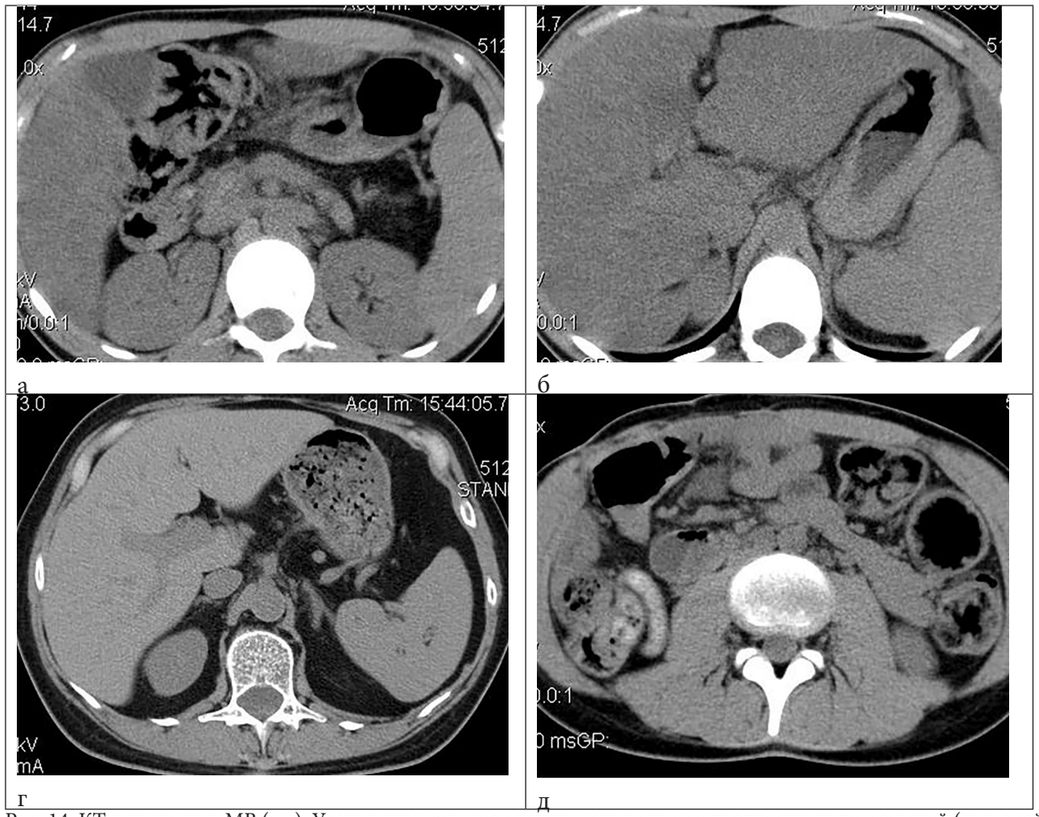


Рис. 14. КТ живота при МВ (а-г). Увеличение размеров печени, снижение ее плотностных показателей (жировой гепатоз), инволюция поджелудочной железы, расширенный аппендикулярный отросток, конкременты в желчном пузыре и в Вирсунговом протоке, билиарные камни.

Приложение 5 Раздел 13
Анкета –опросник

ФИО.:_____ **SINO-NASAL OUTCOME TEST (SNOT-20)**

Дата:_____

Ниже приведен список симптомов и социальные/эмоциональные следствия Вашей болезни – риносинусита. Мы хотим знать больше об этой проблеме и будем очень признательны Вам за внимательные ответы на следующие вопросы. В них не подразумевается правильных или неправильных ответов, и только Вы можете предоставить нам данную информацию. Пожалуйста, описывайте только те симптомы, которые имеются в течение последних **двух недель.** Спасибо за принятое участие. Не привлекайте к помощи кого-либо, отвечайте сами.
Оцените, насколько тяжелые симптомы имеются у Вас и как часто они возникают. Пожалуйста, оцените каждый пункт ниже, обведя то число – в баллах по пятизначной системе, которое характеризует Ваши ощущения, используя данную шкалу.

	Жалоб нет	Ми-ни-маль-ные жалобы	Небольшой или умерен-ный сим-птом	Средне вы-ражен-ный симптом	Тяжелое недомо-га-ние	Недомо-га-ние в самой тяжелой степени
Необходимость высмарки-ваться	0	1	2	3	4	5
Чиханье	0	1	2	3	4	5
«Текущий» нос	0	1	2	3	4	5
Кашель	0	1	2	3	4	5
Затекание из носа в носо-глотку	0	1	2	3	4	5
Густое отделяемое из носа	0	1	2	3	4	5
Заложенность ушей (уха)	0	1	2	3	4	5
Головокружение	0	1	2	3	4	5
Боли в ушах (ухе)	0	1	2	3	4	5
Боли и давление в области пазух носа	0	1	2	3	4	5
Трудность заснуть	0	1	2	3	4	5
Пробуждения ночью	0	1	2	3	4	5
Недосыпание	0	1	2	3	4	5
Ощущение «разбитости» по утрам	0	1	2	3	4	5
Слабость	0	1	2	3	4	5
Пониженная работоспособ-ность	0	1	2	3	4	5
Рассеянность внимания	0	1	2	3	4	5
Расстройство, беспокойство, раздражитель-ность	0	1	2	3	4	5
Грусть, депрессия	0	1	2	3	4	5
Чувство стеснения вслед-ствие патологии носа	0	1	2	3	4	5

2. Пожалуйста, отметьте здесь наиболее важные пункты расстройств своего здоровья. Максимально 5 пунктов. _____ ↑

Copyright © 1996 by Jay F. Piccirillo, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Приложение 7
Методология разработки консенсуса

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных
Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации в периодических специализированных изданиях, материалы конференций, съездов, публикации, вошедшие в Кокрайновскую 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 (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например, описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:
- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:
При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияло на силу вытекающих из нее рекомендаций.
Методологическое изучение базировалось на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы варьировали в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Была использована методология NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Для исключения влияния на процесс оценки субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались группой в полной составе. Достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
консенсус экспертов.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила доказательств	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPP):
– рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте Членов Рабочей группы по разработке рекомендаций.
Уровни убедительности рекомендаций (A-D), уровни достоверности доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.
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 доступна для понимания и порядок действий выполним в практике.
Получены комментарии со стороны врачей и среднего медицинского персонала родильных домов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.
Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы.
Консультации и экспертная оценка:
Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте медицинского профессионального сообщества для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.
Настоящие рекомендации были представлены экспертам НАСКИ (Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи), обсуждены и рекомендованы Профильной комиссией по эпидемиологии Министерства здравоохранения Рос-

сийской Федерации 20 ноября 2017 г., экспертам педиатрического респираторного общества на VII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине (18-19 января , 2018 г)
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, рекомендации не противоречат действующим нормативно-правовым актам, направленным на охрану здоровья (ст. 41 Конституции Российской Федерации, Федеральный закон от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») и санитарно-эпидемиологическое благополучие населения (Федеральный закон от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Мониторинг клинических рекомендаций (анализ использования клинических рекомендаций, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение дополнений и изменений в клинические рекомендации осуществляет Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.
Обновление последней версии клинических рекомендаций осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в 3 года. Система ведения клинических рекомендаций предусматривает взаимодействие членов «НАСКИ», Российского респираторного общества, Российского общества медицинских генетиков, Педиатрического респираторного общества со всеми заинтересованными организациями.

Приложение 9

Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:
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);
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);
Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
ГОСТ Р 52600 -2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 05.12.2006 № 288);

1. ГОСТ ИСО/МЭК 17025. Национальный стандарт Российской Федерации. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.
2. ГОСТ Р 52905 – 2007. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования безопасности.
3. ГОСТ Р ИСО 15189 – 2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
4. Приказ МЗ РФ от 19 января 1995г. № 8 О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений.
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
6. 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.
7. Приказ МЗ РФ от 25 декабря 1997г. № 380 О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации.
8. СП 1.3.2322-08 Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. (СП 1.3.2322-08 с изм. и доп. 2 июня 2009 г., 29 июня 2011 г.);
9. СП 1.2.036-95 Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности.
10. СанПиН 2.1.7.2790-10 Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами.
11. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"
12. 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
13. Приказ МЗиСР РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» (http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/).
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н.

Стандарты оказания медицинской помощи:

1. Стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1605н).
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1206н)

Другие документы :

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю Капранова Н.И., М: ООО «Компания БОРГЕС», 2016 г.
2. Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей МКБ 10: Е84 Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года) . Союз педиатров России

Приложение 10. . Требования к специалистам и вспомогательному персоналу

Уровень компетентности персонала, участвующего в проведении исследований, должен соответствовать действующему законодательству и быть подкреплен документально (дипломы, сертификаты, свидетельства и др.) в соответствие с действующей номенклатурой специальностей:

Специалисты с высшим профессиональным образованием по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия», «Медицинская биофизика», «Медицинская кибернетика», имеющие сертификат специалиста по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» и «Бактериология».

Специалисты с высшим профессиональным образованием по специальности «Биология», «Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Микробиология», «Фармация» и дополнительным профессиональным образованием в соответствии с направлением профессиональной деятельности «Клиническая лабораторная диагностика» или «Бактериология».

Специалисты со средним медицинским образованием и наличием сертификата по специальности «Лабораторная диагностика», «Лабораторное дело», «Бактериология».

Постановление Правительства РФ от 29 марта 2018 г. N 339
"О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом"

Правительство Российской Федерации постановляет:
1. Утвердить прилагаемые изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные постановлением Правительства Российской Федерации от 20 февраля 2006 г. N 95 "О порядке и условиях признания лица инвалидом" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2006, N 9, ст. 1018; 2008, N 15, ст. 1554; 2010, N 2, ст. 184; 2012, N 7, ст. 870; N 17, ст. 1992; N 37, ст. 5002; 2015, N 33, ст. 4836; 2016, N 35, ст. 5320; 2018, N 6, ст. 878).
2. Признать утратившим силу пункт "б" постановления Правительства Российской Федерации от 6 февраля 2012 г. N 89 "О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 7, ст. 870).

Председатель Правительства
Российской Федерации — Д. Медведев

УТВЕРЖДЕНЫ
постановлением **Правительства**
Российской Федерации
от 29 марта 2018 г. N 339

Изменения,
которые вносятся в Правила признания лица инвалидом

1. Пункт 9 дополнить абзацем следующего содержания:
"Группа инвалидности без указания срока переосвидетельствования устанавливается на основании перечня согласно приложению, а также по основаниям, указанным в пункте 13 настоящих Правил.".
2. Пункт 10 изложить в следующей редакции:
"10. Категория "ребенок-инвалид" устанавливается сроком на 1 год, 2 года, 5 лет, до достижения гражданином возраста 14 лет либо 18 лет.
Категория "ребенок-инвалид" сроком на 5 лет, до достижения возраста 14 лет либо 18 лет устанавливается гражданам, имеющим заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем организма, предусмотренные разделами I и II приложения к настоящим Правилам.".
3. В пункте 13:
а) в абзаце втором слова "по перечню согласно приложению" заменить словами ", предусмотренные разделом I приложения к настоящим Правилам";
б) абзац четвертый признать утратившим силу;
в) после абзаца пятого дополнить абзацем следующего содержания:
"Гражданам, имеющим заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем организма, предусмотренные разделом III приложения к настоящим Правилам, при первичном признании гражданина инвалидом устанавливается группа инвалидности без указания срока переосвидетельствования, а гражданам, не достигшим 18 лет, - категория "ребенок-инвалид" до достижения гражданином возраста 18 лет.".
4. Пункт 23 дополнить абзацами следующего содержания:
"Гражданам, имеющим заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем организма, предусмотренные разделом IV приложения к настоящим Правилам, инвалидность устанавливается при заочном освидетельствовании.
Также медико-социальная экспертиза может проводиться заочно в случае отсутствия положительных результатов проведенных в отношении инвалида реабилитационных или абилитационных мероприятий.

При решении бюро (главного бюро, Федерального бюро) о заочном освидетельствовании гражданина учитываются следующие условия:
проживание гражданина в отдаленной и (или) труднодоступной местности, или в местности со сложной транспортной инфраструктурой, или при отсутствии регулярного транспортного сообщения;
тяжелое общее состояния гражданина, препятствующее его транспортировке.".
5. Абзац первый пункта 24 изложить в следующей редакции:
"24. Медико-социальная экспертиза проводится по заявлению гражданина (его законного или уполномоченного представителя) в соответствии с указанными в нем одной или несколькими целями, предусмотренными пунктом 24.1 настоящих Правил.".
6. Дополнить пунктом 24.1 следующего содержания:
"24.1. Целями проведения медико-социальной экспертизы могут являться:
а) установление группы инвалидности;
б) установление категории "ребенок-инвалид";
в) установление причин инвалидности;
г) установление времени наступления инвалидности;
д) установление срока инвалидности;
е) определение степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах;
ж) определение стойкой утраты трудоспособности сотрудника органа внутренних дел Российской Федерации;
з) определение нуждаемости по состоянию здоровья в постоянном постороннем уходе (помощи, надзоре) отца, матери, жены, родного брата, родной сестры, дедушки, бабушки или усыновителя гражданина, призываемого на военную службу (военнослужащего, проходящего военную службу по контракту);
и) определение причины смерти инвалида, а также лица, пострадавшего в результате несчастного случая на производстве, профессионального заболевания, катастрофы на Чернобыльской АЭС и других радиационных или техногенных катастроф либо в результате ранения, контузии, увечья или заболевания, полученных в период прохождения военной службы, в случаях, когда законодательством Российской Федерации предусматривается предоставление семье умершего мер социальной поддержки;
к) разработка индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида (ребенка-инвалида);
л) разработка программы реабилитации лица, пострадавшего в результате несчастного случая на производстве и профессионального заболевания;
м) выдача дубликата справки, подтверждающей факт установления инвалидности, степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах;
н) выдача новой справки, подтверждающей факт установления инвалидности, в случае изменения фамилии, имени, отчества, даты рождения гражданина;
о) иные цели, установленные законодательством Российской Федерации.".
7. Пункт 34 после абзаца второго дополнить абзацем следующего содержания:
"При этом изменение иных сведений, указанных в ранее выданной индивидуальной программе реабилитации или абилитации, не осуществляется.".
8. Приложение к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

"ПРИЛОЖЕНИЕ
к Правилам признания лица инвалидом
(в редакции постановления
Правительства Российской Федерации
от 29 марта 2018 г. N 339)

Перечень
заболеваний, дефектов, необратимых морфологических изменений, нарушений функций органов и систем организма, а также показаний и условий в целях установления группы инвалидности и категории "ребенок-инвалид"

III. Заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем организма, при которых группа инвалидности (категория "ребенок-инвалид") устанавливается без срока переосвидетельствования (до достижения возраста 18 лет) при первичном освидетельствовании

18. Хроническая болезнь почек 5 стадии при наличии противопоказаний к трансплантации почки.
19. Цирроз печени с гепатоспленомегалией и портальной гипертензией III степени.
20. Врожденный незавершенный (несовершенный) остеогенез.
21. **Наследственные нарушения обмена веществ, не компенсируемые патогенетическим лечением, имеющие прогредиентное тяжелое течение, приводящие к выраженным и значительно выраженным нарушениям функций организма (муковисцидоз**, тяжелые формы ацидемии или ацидурии, глютарикацидурии, галактоземии, лейциноз, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика, мукополисахаридоз, кофакторная форма фенилкетонурии у детей (фенилкетонурия II и III типов) и прочие).

УТВЕРЖДЕН распоряжением Правительства
Российской Федерации
от 22 октября 2018 г. № 2273-р

П Е Р Е Ч Е Н Ь
специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2019 год

Наименование специализированного продукта лечебного питания	Форма специализированного продукта лечебного питания
Специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания "Ликвиджен+ (Liquigen+)"	жидкая жировая эмульсия
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого года жизни, больных гистидинемией, "Нутриген 14-his"	сухой порошок
Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь "Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь"	сухая смесь

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ от 14 апреля 2015 года N 193н
Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям
(с изменениями на 28 июня 2018 года)

Документ с изменениями, внесенными:
приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н (Официальный интернет-портал правовой информации www.pravo.gov.ru, 03.09.2018, N 0001201809030030).

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст.6724; 2012, N 26, ст.3442, 3446; 2013, N 27, ст.3459, 3477; N 30, ст.4038; N 39, ст.4883; N 48, ст.6165; N 52, ст.6951; 2014, N 23, ст.2930; N 30, ст.4106, 4244, 4247, 4257; N 43, ст.5798; N 49, ст.6927; 2015, N 1, ст.72, 85; N 10, ст.1425)
приказываю:
Утвердить прилагаемый Порядок оказания паллиативной медицинской помощи детям.
Министр В.И.Скворцова
Зарегистрировано Министерстве юстиции Российской Федерации 12 мая 2015 года,
регистрационный N 37231

Порядок оказания паллиативной медицинской помощи детям

УТВЕРЖДЕН приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 года N 193н (с изменениями на 28 июня 2018 года)

1. Настоящий Порядок устанавливает правила оказания детям паллиативной медицинской помощи, направленной на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболеваний на стадии, когда исчерпаны возможности радикального лечения, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных детей.

(Пункт в редакции, введенной в действие с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н.

* Сноска исключена с 14 сентября 2018 года - приказ Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н..

2. Оказание паллиативной медицинской помощи детям осуществляется медицинскими организациями и иными организациями, осуществляющими медицинскую деятельность (далее - медицинские организации), государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения с учетом прав ребенка и (или) его законного представителя на выбор врача и медицинской организации**.

* * Статья 21 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст.6724; 2012, N 26, ст.3442, 3446; 2013, N 27, ст.3459, 3477; N 30, ст.4038; N 39, ст.4883; N 48, ст.6165; N 52, ст.6951; 2014, N 23, ст.2930; N 30, ст.4106, 4244, 4247, 4257; N 43, ст.5798; N 49, ст.6927; 2015, N 1, ст.72, 85; N 10, ст.1425) (далее - Федеральный закон от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ).

3. Паллиативная медицинская помощь детям может оказываться в следующих условиях:
- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

4. Паллиативная медицинская помощь оказывается неизлечимо больным детям с отсутствием реабилитационного потенциала, которые нуждаются в симптоматической терапии, психосоциальной помощи, длительном постороннем уходе.

5. Оказание паллиативной медицинской помощи детям осуществляется: врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-педиатрами, врачами-неврологами, врачами-детскими онкологами, врачами анестезиологами-реаниматологами, врачами по паллиативной медицинской помощи, прошедшими обучение по дополнительным профессиональным программам (повышение квалификации) по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи детям;

(Абзац в редакции, введенной в действие с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н.
медицинскими работниками со средним профессиональным образованием, прошедшими обучение по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи детям.

6. Решение о направлении ребенка на оказание паллиативной медицинской помощи принимает врачебная комиссия медицинской организации, в которой осуществляется наблюдение и/или лечение ребенка (далее - врачебная комиссия), в состав которой включаются руководитель медицинской организации или его заместитель, заведующий структурным подразделением медицинской организации и лечащий врач по профилю заболевания ребенка.

(Абзац в редакции, введенной в действие с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н.
Врачебная комиссия оформляет заключение о наличии показаний для оказания ребенку паллиативной медицинской помощи (далее - заключение), которое вносится в медицинскую документацию ребенка. Копия заключения направляется медицинской организацией, в которой осуществляется наблюдение и/или лечение ребенка, в медицинскую организацию, оказывающую паллиативную медицинскую помощь детям, а также выдается на руки несовершеннолетнему (его родителю или иному законному представителю).

(Абзац в редакции, введенной в действие с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н.

7. При направлении ребенка в медицинскую организацию, оказывающую паллиативную медицинскую помощь, оформляется выписка из медицинской карты ребенка, получившего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, или медицинской карты стационарного больного, с указанием диагноза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований, рекомендаций по диагностике и лечению, иным мероприятиям.*

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 года N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 февраля 2015 года, регистрационный N 36160).

8. Паллиативная медицинская помощь детям в амбулаторных условиях оказывается выездной патронажной службой паллиативной медицинской помощи детям в соответствии с приложениями N 1-3 к настоящему Порядку.
9. При наличии медицинских показаний ребенок направляется в медицинскую организацию, оказывающую паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях.
10. Паллиативная медицинская помощь детям в стационарных условиях оказывается в отделениях (на койках) паллиативной медицинской помощи детям и хосписах (для детей), организованных в соответствии с приложениями N 4-9 к настоящему Порядку.
11. При возникновении угрожающих жизни состояний, требующих оказания экстренной или неотложной медицинской помощи, выездная бригада скорой медицинской помощи доставляет детей в медицинские организации, обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение по профилю заболевания пациента.
12. При достижении ребенком 18-летнего возраста с целью преемственности оказания паллиативной медицинской помощи он направляется в медицинскую организацию, оказывающую палли-

ативную медицинскую помощь взрослому населению.

13. При оказании паллиативной медицинской помощи детям назначение и выписывание обезболивающих лекарственных препаратов, в том числе наркотических и психотропных лекарственных препаратов, включенных в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров (далее - Перечень), подлежащих контролю в Российской Федерации*, осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года N 1175н "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов,также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 25 июня 2012 года, регистрационный N 28883) с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2013 года N 886н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 декабря 2013 года, регистрационный N 30714).

* Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 года N 681 (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 27, ст.3198; 2004, N 8, ст.663; N 47, ст.4666; 2006, N 29, ст.3253; 2007, N 28, ст.3439; N 26, ст.3183; 2009, N 52, ст.6572; 2010, N 3, ст.314; N 17, ст.2100; N 24, ст.3035; N 28, ст.3703; N 31, ст.4271; N 45, ст.5864; N 50, ст.6696, ст.6720; 2011, N 10, ст.1390; N 12, ст.1635; N 29, ст.4466, ст.4473; N 42, ст.5921; N 51, ст.7534; 2012, N 10, ст.1232; N 11, ст.1295; N 19, ст.2400; N 22, ст.2854; N 37, ст.5002; N 41, ст.5625; N 48, ст.6686; N 49, ст.6861; 2013, N 6, ст.558; N 9, ст.953; N 25, ст.3159; N 29, ст.3962; N 37, ст.4706; N 46, ст.5943; N 51, ст.6869; N 14, ст.1626; 2014, N 23, ст.2987; N 27, ст.3763; N 44, ст.6068; N 51, ст.7430; N 11, ст.1593).

14. В отдельных случаях по решению руководителя медицинской организации, при выписывании из медицинской организации, оказывающей паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях, ребенка, получающего наркотические и психотропные лекарственные препараты и нуждающегося в продолжении лечения в амбулаторных условиях, могут назначаться либо выдаваться одновременно с выпиской из истории болезни наркотические и психотропные лекарственные препараты из списков II и III Перечня на срок приема пациентом до 5 дней.
15. В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием паллиативной медицинской помощи детям, может повлечь возникновение болевых ощущений у пациента, такие манипуляции должны проводиться с обезболиванием.
16. При выписке из медицинской организации, оказывающей паллиативную медицинскую помощь детям в стационарных условиях, родителям (законным представителям) даются рекомендации по дальнейшему наблюдению, лечению, включая организацию и осуществление при наличии медицинских показаний искусственной вентиляции легких и ухода в амбулаторных условиях, в том числе на дому. (Пункт дополнительно включен с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н)
17. Сведения о медицинских организациях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь детям, доводятся до граждан лечащими врачами, а также путем размещения медицинскими организациями сведений в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет". (Пункт дополнительно включен с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н)
18. Медицинские организации, оказывающие паллиативную медицинскую помощь детям, осуществляют деятельность во взаимодействии с общественными объединениями, иными некоммерческими организациями, осуществляющими свою деятельность в сфере охраны здоровья. (Пункт дополнительно включен с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н)
19. Паллиативная медицинская помощь детям может быть оказана с применением телемедицинских технологий путем организации и проведения консультаций и (или) участия в консилиуме врачей в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи-применением телемедицинских технологий"*.

(Пункт дополнительно включен с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н) _____

Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 января 2018 г., регистрационный N 49577.

(Сноска дополнительно включена с 14 сентября 2018 года приказом Минздрава России от 28 июня 2018 года N 401н)

Приложения не приводятся

Муковисцидоз.
Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова.

Отпечатано в ООО «Компания БОРГЕС».
115162, Москва, ул. Хавская, д. 18, корп. 2,
e-mail: info@borges-print.ru

Тираж: 550 экз.