

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, С.И. Куцев⁵, С.Н. Авдеев^{2, 6}, Е.В. Полевиченко², А.С. Белевский³, Е.И. Кондратьева^{5, 7}, О.И. Симонова^{2, 8, 9}, Н.Ю. Каширская⁵, В.Д. Шерман⁵, А.Ю. Воронкова⁵, Е.Л. Амелина^{5, 6}, Т.Е. Гембицкая¹⁰, С.А. Красовский^{5, 6}, А.Г. Черменский¹⁰, Т.А. Степаненко¹¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 3}, Ю.В. Горина⁸, Е.А. Рославцева⁸, И.К. Ашерова¹², Н.А. Ильенкова¹³, С.К. Зырянов¹⁴, Н.Д. Одинаева⁷, Т.Ю. Максимычева⁵, А.В. Орлов^{15, 16}, С.Ю. Семькин¹⁷, М.Ю. Чернуха¹⁸, И.А. Шагинян¹⁸, Л.Р. Аветисян¹⁸, Г.Л. Шумкова⁶, Н.А. Крылова⁶, И.А. Дронов^{2, 7}, М.Н. Костылева^{3, 17}, Л.А. Желенина¹⁹, Н.Н. Климко¹⁵, Ю.В. Борзова¹⁵, Н.В. Васильева^{15, 20}, Т.С. Богомолова¹⁵, А.А. Сперанская¹⁰, И.А. Баранова³, Е.Г. Фурман²¹, В.В. Шадрин²¹, Н.Ф. Шапов²², Н.В. Петрова⁵, И.В. Пашков²³, О.М. Цирульников², Д.П. Поляков^{3, 24}, В.М. Свистушкин², Э.В. Синьков², В.Б. Черных⁵, С.А. Репина⁵, Д.А. Благовидов^{3, 25}, М.П. Костинов²⁵, О.В. Кондратенко²⁶, А.В. Лямин²⁶, С.В. Поликарпова²⁷, А.В. Поляков⁵, Т.А. Адян^{3, 5}, Д.В. Гольдштейн⁵, Т.Б. Бухарова⁵, А.С. Ефремова⁵, Е.С. Овсянкина²⁸, Л.В. Панова²⁸, И.В. Черкашина²⁹

- 1 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- 2 Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- 3 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- 4 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- 5 Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- 6 Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА, Москва, Российская Федерация
- 7 Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация
- 8 Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- 9 Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- 10 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 11 Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 12 Центральная городская больница, Ярославль, Российская Федерация
- 13 Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация
- 14 Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- 15 Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 16 Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 17 Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация
- 18 Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация
- 19 Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 20 НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 21 Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- 22 Московский областной центр охраны материнства и детства, Люберцы, Российская Федерация
- 23 Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация
- 24 Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА, Москва, Российская Федерация
- 25 НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация
- 26 Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация
- 27 Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Российская Федерация
- 28 Центральный НИИ туберкулеза, Москва, Российская Федерация
- 29 Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

Проблема своевременной диагностики и правильного ведения пациентов с муковисцидозом актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире. Экспертами Союза педиатров России с современных позиций рассмотрены проблемы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечения этого генетического заболевания. Особое внимание уделено методам скрининга для раннего выявления муковисцидоза. Обоснованы принципы комплексной терапии, в том числе рационального использования антибактериальных, муколитических препаратов и ферментозаместительной терапии, во многом определяющие прогноз болезни.

Ключевые слова: муковисцидоз, диагностика, лечение, кинезитерапия, ферментозаместительная терапия, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С., Кондратьева Е.И., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Гембицкая Т.Е., Красовский С.А., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Горинова Ю.В., Рославцева Е.А., Ашерова И.К., Ильенкова Н.А., Зырянов С.К., Одинаева Н.Д., Максимычева Т.Ю., Орлов А.В., Семькин С.Ю., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А., Дронов И.А., Костылева М.Н., Желенина Л.А., Клишко Н.Н., Борзова Ю.В., Васильева Н.В., Богомоллова Т.С., Сперанская А.А., Баранова И.А., Фурман Е.Г., Шадрин В.В., Шапов Н.Ф., Петрова Н.В., Пашков И.В., Цирульников О.М., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Черных В.Б., Репина С.А., Благослов Д.А., Костинов М.П., Кондратенко О.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В., Поляков А.В., Адян Т.А., Гольдштейн Д.В., Бухарова Т.Б., Ефремова А.С., Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Черкашина И.В. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153–195. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Sergey I. Kutsev⁵, Sergey N. Avdeev^{2, 6}, Elena V. Polevichenko², Andrey S. Belevskiy³, Elena I. Kondratyeva^{5, 7}, Olga I. Simonova^{2, 8, 9}, Nataliya Yu. Kashirskaya⁵, Victoria D. Sherman⁵, Anna Yu. Voronkova⁵, Evgeniya L. Amelina^{5, 6}, Tatyana E. Gembitskaya¹⁰, Stanislav A. Krasovskiy^{5, 6}, Alexey G. Chermenskiy¹⁰, Tatyana A. Stepanenko¹¹, Liliia R. Selimzyanova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Yulia V. Gorinova⁸, Elena A. Roslavl'tseva⁸, Irina K. Asherova¹², Natalya A. Ilyenkova¹³, Sergey K. Zyryanov¹⁴, Niso D. Odinaeva⁷, Tatyana Yu. Maksimychева⁵, Alexander V. Orlov^{15, 16}, Sergey Yu. Semykin¹⁷, Marina Yu. Chernukha¹⁸, Igor A. Shaginyan¹⁸, Lusine R. Avetisyan¹⁸, Galina L. Shumkova⁶, Natalya A. Krylova⁶, Ivan A. Dronov^{2, 7}, Maria N. Kostyleva^{3, 17}, Ludmila A. Zhelenina¹⁹, Nikolay N. Klimko¹⁵, Yuliya V. Borzova¹⁵, Natalya V. Vasilyeva^{15, 20}, Tatyana S. Bogomolova¹⁵, Anna A. Speranskaya¹⁰, Irina A. Baranova³, Evgeny G. Furman²¹, Vera V. Shadrina²¹, Nikolay F. Shchapov²², Nika V. Petrova⁵, Ivan V. Pashkov²³, Olga M. Tsurulnikova², Dmitriy P. Polyakov^{3, 24}, Valeriy M. Svistushkin², Eduard V. Sin'kov², Vyacheslav B. Chernykh⁵, Svetlana A. Repina⁵, Dmitriy A. Blagovidov^{3, 25}, Mikhail P. Kostinov²⁵, Olga V. Kondratenko²⁶, Artem V. Lyamin²⁶, Svetlana V. Polikarpova²⁷, Alexander V. Polyakov⁵, Tagui A. Adyan^{3, 5}, Dmitry V. Goldshtein⁵, Tatiana B. Bukharova⁵, Anna S. Efremova⁵, Elena S. Ovsyankina²⁸, Ludmila V. Panova²⁸, Irina V. Cherkashina²⁹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁶ Pulmonology Research Institute of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁷ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of Moscow Region, Moscow, Russian Federation

⁸ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁹ Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ City Multidisciplinary Hospital № 2, Saint Petersburg, Russian Federation

¹² Central Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

¹³ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁴ RUDN University, Moscow, Russian Federation

¹⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹⁶ St. Olga Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁷ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁸ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

- ¹⁹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
- ²⁰ Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint Petersburg, Russian Federation
- ²¹ Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation
- ²² Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection, Luybertsy, Russian Federation
- ²³ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
- ²⁴ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation
- ²⁵ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation
- ²⁶ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
- ²⁷ City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russian Federation
- ²⁸ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation
- ²⁹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis

The problem of timely diagnosis and proper management of patients with cystic fibrosis is crucial not only in our country, but throughout the world. Experts of the Union of Pediatricians of Russia have considered various issues of etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, and treatment of this genetic disease in a modern light. Particular attention was paid to screening methods for early diagnosis of cystic fibrosis. The principles of complex therapy were justified, including rational use of antibacterial and mucolytic drugs and enzyme replacement therapy that significantly determine the disease prognosis.

Keywords: cystic fibrosis, diagnosis, treatment, kinesitherapy, enzyme replacement therapy, children

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Kutsev Sergey I., Avdeev Sergey N., Polevichenko Elena V., Belevskiy Andrey S., Kondratyeva Elena I., Simonova Olga I., Kashirskaya Nataliya Yu., Sherman Victoria D., Voronkova Anna Yu., Amelina Evgeniya L., Gembitskaya Tatyana E., Krasovskiy Stanislav A., Chermenskiy Alexey G., Stepanenko Tatyana A., Selimzyanova Liliya R., Vishneva Elena A., Gorinova Yulia V., Roslavtseva Elena A., Asherova Irina K., Ilyenkova Natalya A., Zyryanov Sergey K., Odinayeva Niso D., Maksimycheva Tatyana Yu., Orlov Alexander V., Semykin Sergey Yu., Chernukha Marina Yu., Shaginyan Igor A., Avetisyan Lusine R., Shumkova Galina L., Krylova Natalya A., Dronov Ivan A., Kostyleva Maria N., Zhelenina Ludmila A., Klimko Nikolay N., Borzova Yuliya V., Vasilyeva Natalya V., Bogomolova Tatyana S., Speranskaya Anna A., Baranova Irina A., Furman Evgeny G., Shadrina Vera V., Shchapov Nikolay F., Petrova Nika V., Pashkov Ivan V., Tsirulnikova Olga M., Polyakov Dmitry P., Svistushkin Valeriy M., Sin'kov Eduard V., Chernykh Vyacheslav B., Repina Svetlana A., Blagovidov Dmitriy A., Kostinov Mikhail P., Kondratenko Olga V., Lyamin Artem V., Polikarpova Svetlana V., Polyakov Alexander V., Adyan Tagui A., Goldshtein Dmitry V., Bukharova Tatiana B., Efremova Anna S., Ovsyankina Elena S., Panova Ludmila V., Cherkashina Irina V. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database; <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>) описано около 2000 мутаций гена *CFTR*, ответственных за развитие симптомов МВ. По состоянию на 31 июля 2020 г. на вебсайте международного проекта CFTR2 (<https://CFTR2.org>) представлено 360 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка МВТР, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка МВТР все

варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов [3, 4].

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

Согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (53,14%), CFTRdele2,3 (6,18%), E92K (3,11%), 3849+10kbC>T (2,29%), 2143delT (2,05%), 2184insA (1,88%), 1677delTA (1,76%), N1303K (1,69%), W1282X (1,63%), L138ins (1,46%), G542X (1,43%) [5]. Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезвычайно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [1, 6].

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

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

учитывать при организации работы с данной категорией больных.

Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. Более типичные респираторные патогены, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, также могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса. У пациентов с МВ может встречаться хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*.

Имеются наблюдения выделения из нижних дыхательных путей пациентов с МВ неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВБ) — *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 пациенту.

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

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

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% — в возрасте 1–4 лет, у 93,8% — в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 — у 100% детей. Это свидетельствует о том, что колонизация легких больных муковисцидозом микроорганизмами начинается фактически с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. В возрасте до 1 года более чем у 1/3 пациентов с муковисцидозом нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам — у 100%. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1–4 лет, в возрасте 5–7 лет — у 50%, в возрасте 8–14 лет — у 65% и к 18 годам — у 80% больных муковисцидозом [7].

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

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

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

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида персистирующего в них возбудителя. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы, так и вариативностью, связанной с генетическими изменениями, происходящими в бактериях при персистенции, — приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Данная особенность имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов, еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности выделенных изолятов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции у больных МВ [10, 11].

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

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

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus* spp. дыхатель-

ных путей на функцию дыхания пациентов с МВ [12–14]. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus* spp. не является показанием для назначения противогрибковых лекарственных средств (ЛС).

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

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

ХАЛ представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th₁₇-лимфоцитов [17, 18].

Многие пациенты с МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы кортикостероидов для системного применения. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде, в том числе в жилых и производственных помещениях. Основные возбудители ХАЛ — *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1 : 600 до 1 : 17 000 новорожденных. В Российской Федерации частота МВ составляет, по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», 1 : 9000 новорожденных [1, 5].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация, принятая ВОЗ, Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза [1–5, 7–9]:

- 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* (МБТР):
— изолированная обструктивная азооспермия;
— хронический панкреатит;
— диссеминированные бронхоэктазы.

В клинической практике используется классификация, представленная в табл. 1 [2].

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Муковисцидоз может быть заподозрен по следующим признакам.

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

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

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

В мировой общепринятой практике считается, что в 90–95% случаев этиологией мекониевого илеуса является муковисцидоз [19]. Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. В европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз [1, 20]. По данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 22,1%, что отражает его реальную распространенность [21].

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

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

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

Синдром манифестирует преимущественно на первом году жизни у пациентов с муковисцидозом и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается с точки зрения тяжелого и опасного осложнения МВ, требующего в определенных случаях экстренного вмешательства. ПБС может быть первым симптомом МВ. Клинические проявления: от задержки физического развития до острого состояния, протекающего с отказом от еды и питья, вялостью, срыгиваниями и рвотой, признаками дегидратации. Часто ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, адреналогипоталамический синдром [2]. Также присутствуют такие симптомы, как «соленый» привкус» кожных покровов, деформации грудной клетки, формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», признаки хронического гайморита, полипозного синусита.

Таблица 1. Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификации муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза; опубликована — https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)

Table 1. Clinical classification of cystic fibrosis (based on the Working Classification of Cystic Fibrosis (Rachinsky S.V., Kapranov N.I., 2000), WHO and European Cystic Fibrosis Association guidelines; published on https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень дыхательной недостаточности**		
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	Вне обострения Обострение Тип обострения: обострение хронического бронхита; пневмония (с указанием локализации); смешанный тип	I II III	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит Псевдо-Бартер-синдром Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-/пиопневмоторакс, кровохарканье, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) Желчнокаменная болезнь Отставание в физическом развитии Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалодеит Витамин-К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
Генотип (мутации гена CFTR (MBTR))					
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена/патогенов и, если есть, последнего)					
Другие формы: неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** — E84.9; заболевания, ассоциированные с геном CFTR (MBTR):**** • изолированная обструктивная азооспермия; • хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы					
Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>B. ceratia</i> complex Другие инфекции Микробные ассоциации					

Примечание. <*> — 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, поли-органного поражения и прогрессивного течения; <***> — положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногемия не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногемией рекомендуется повторно потовую пробу. Используется новый диагноз — «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз»; <****> — код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов. Тяжесть состояния устанавливается согласно Приложению к приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с 01 января 2019 г.).

Note. <*> — the form from the classification of cystic fibrosis by Rachinsky S.V., Kapranova N.I. (2000); <*> — the degree of respiratory failure is established according to the "Respiratory Failure Classification" (National Guidelines for Respiratory Diseases, 2010). It is recommended not to indicate the disease severity based on the primary chronic course, multisystemic lesion and progressive course; <***> — positive neonatal screening or neonatal hypertrypsinogenemia is not a diagnosis and is not included in the classification, patients with neonatal hypertrypsinogenemia are recommended to repeat sweat test at the age of 1 year. The new diagnosis is used — "uncertain diagnosis with positive neonatal screening for cystic fibrosis"; <****> — It is recommended to use the ICD code from the corresponding sections. The disease severity is established according to the Appendix to the Order of the Ministry of Labor and Social Protection of Russian Federation "On Classifications and Criteria Used in the Implementation of Medical and Social Expertise of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social Expertise" (from 01.01.2019).

- Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cystic fibrosis-associated liver disease — CFLD) включают в себя такое многообразие нозологий, как билиарный цирроз печени с и без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь и изолированно лишь ультразвуковые изменения паренхимы печени [22, 23].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире составляет примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [24]. По Европейскому регистру пациентов с муковисцидозом за 2017 г., процент пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией в Великобритании составляет 1,51% (149 пациентов от 8344), в России же — 4,42% (136 пациентов от 2291) [5]. Цирроз печени с портальной гипертензией в Российской Федерации в 2017 г. зафиксирован у 4,5% пациентов, без портальной гипертензии — у 2,3%, цирроз печени (гипертензия неизвестна) — у 0,7% больных и поражение печени без цирроза — у 15,9%.

У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ; именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для его исключения [22, 23].

Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации *CFTR*, но и от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*, например аллеля Z гена *SERPINA1* ($\alpha 1$ -antitrypsin или $\alpha 1$ -antiprotease) [2, 5] и аллеля A VNTR в гене *eNOS4* [25], и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные.

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

Как правило, у пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы могут развиваться рецидивирующие панкреатиты.

- С возрастом у пациентов с МВ нередко развивается и эндокринная недостаточность поджелудочной железы — муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД), который, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным. При этом известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Комбинация МВ и диабета оказывает негативное влияние на продолжительность жизни. Так, средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД составляет 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без диабета [26].

- У большинства пациентов мужского пола снижена фертильность. В большинстве случаев фертильность женщин, больных муковисцидозом, сохранена. Однако в определенных случаях возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей, вызванной истощением пациентки. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом является изменение водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством МВТР в цилиндрическом эпителии шейки матки. В результате цервикальный секрет

(отделяемое шейки матки) становится слишком вязким, что снижает способность к оплодотворению [27, 28].

- При МВ нередко встречается остеопороз, который у этих пациентов всегда носит вторичный характер. К причинам его развития у больных МВ относят хронический микробно-воспалительный процесс, дефицит витаминов D и K, низкое потребление кальция, низкую физическую активность, сахарный диабет на фоне МВ, трансплантацию органов и иммуносупрессивную терапию, гипоксию и гиперкапнию, дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых.

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с низкой костной массой [29, 30], большинство других авторов не отмечают данной связи.

Рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по остеопорозу. Согласительная комиссия по европейскому консенсусу решила использовать термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости (МПК) и переломы), а не «остеопороз». Для Российской Федерации, учитывая особенности медицинского обеспечения, рекомендуется оставить диагноз «остеопороз» [31–33].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50–75%) [34]. По данным российских исследователей, в детском возрасте частота снижения МПК составляет от 33 до 65,2% и остеопороза — от 7,7 до 15,6% [30, 35]. Во взрослой популяции пациентов с муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза — 8,4% [31].

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

- Хронический аспергиллез легких. Продолжительность ХАЛ — ≥ 3 мес. Наиболее частые пульмональные симптомы: продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, прогрессивное снижение легочной функции; общие: субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела, снижение толерантности к нагрузкам, отсутствие или неполный ответ на полноценный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия. ХАЛ часто принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [15, 17, 18].

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

Таблица 2. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 г. (пересмотр 2018 г.) [20, 36] и национальным консенсусом (2016) [2]

Table 2. Diagnostic criteria approved by European Standards in 2014 (revised in 2018) [20, 36] and by national consensus (2016) [2]

Положительный результат потового теста и/или Две мутации <i>CFTR</i> , вызывающие МВ (согласно базе CFTR2 http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногенемия или Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высеив из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

ДИАГНОСТИКА

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

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

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом (табл. 2) [1, 20].

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

Кишечные проявления МВ в периоде новорожденности могут сводиться не только к формированию мекониевого илеуса. Также МВ может быть диагностирован у пациентов с внутриутробной перфорацией тонкой кишки, признаками перенесенного внутриутробного энтероколита (внутриутробное формирование спаек, перитонит) и при нарушении проходимости толстой кишки при нормальном формировании ее нервного аппарата.

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

После рождения — диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической

практикой пациентов с мекониевым илеусом, обязательная консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы — обязательная ДНК-диагностика [20].

Диагностика псевдо-Барттер-синдрома у пациентов с муковисцидозом

ПБС диагностируется на основании наличия у ребенка установленного диагноза «муковисцидоз», характерной клинической картины и биохимических изменений: гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза [2].

Диагностика аспергиллеза при муковисцидозе

Диагностика аспергиллеза при МВ сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование (табл. 3, 4).

Диагностика цирроза печени у пациентов с муковисцидозом:

- повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в течение более чем 6 мес при исключении других причин [40, 41] — следует учесть, что данные показатели имеют невысокую специфичность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом);
- пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [41];
- удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [41, 42];
- характерная УЗИ-картина (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжесть, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [43–45];
- обеднение венозного кровотока и формирование признаков портальной гипертензии по данным УЗДГ;

Таблица 3. Диагностические критерии АБЛА согласно консенсусу Фонда муковисцидоза (2003) [37]

Table 3. Diagnostic criteria of allergic bronchopulmonary aspergillosis according to Cystic Fibrosis Foundation consensus (2003) [37]

- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), 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 [12, 38].

Таблица 4. Диагностические критерии ХАЛ согласно руководству по диагностике и лечению хронического аспергиллеза (2016) [2]**Table 4.** Diagnostic criteria of chronic aspergillosis according to guidelines for its diagnosis and treatment (2016) [2]

Ухудшение течения МВ, отсутствие или неполный ответ на 2–4-недельный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия
И
Наличие КТ-признаков хронического аспергиллеза легких
Наличие специфического IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови Выявление мицелия <i>Aspergillus</i> в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале или выделение <i>Aspergillus</i> spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [39]

Примечание. МВ — муковисцидоз; КТ — компьютерная томография; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

Note. CF (MB) — cystic fibrosis; CT (KT) — computed tomography; BAL (БАЛ) — bronchoalveolar lavage.

- признаки формирования фиброза/цирроза по данным непрямо́й эластометрии печени с оценкой степени фиброза по морфологической классификации METAVIR: 5 стадий фиброза — от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без цирроза печени, F4 — цирроз печени [46];
- выявление варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка при проведении диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС);
- тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлда – Пью (Child – Pugh) [47, 48].

Диагностические критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета

Диагностические критерии МЗСД: гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л), или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе стандартного глюкозотолерантного теста (при уровне глюкозы плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 ч в ходе орального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы при отсутствии симптомов [49].

Диагностика остеопороза у пациентов с муковисцидозом

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

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии:

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

или

- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по z-критерию ≤ -2 SD (стандартные отклонения). Клинически значимый анамнез переломов — это:
 - 2 и более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет;
 - 3 и более перелома длинных костей в любом возрасте до 19 лет [50].

Физикальное обследование

Ребенку с подозрением на МВ следует провести полное физикальное обследование, так как при этом заболевании имеются мультиорганные проявления (см. раздел «Клиническая картина»).

Лабораторные диагностические исследования

Тесты для установления диагноза «муковисцидоз»

Рекомендуется проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз (неонатальный скрининг, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза), так как раннее выявление и своевременное начало терапии позволяют предупредить развитие тяжелых осложнений, улучшают показатели физического развития, замедляют темпы снижения функции легких, снижают потребность в госпитализации [1, 2, 20, 25, 51–54] (УУР — В, УДД — 2). Проводится в Российской Федерации у всех новорожденных.

Протокол скрининга включает три обязательных этапа: ИРТ1, ИРТ2, потовая проба (табл. 5). 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 № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21–28-й день жизни. При положительном ретесте проводится потовая проба. Положительная потовая проба расценивается как положительный результат скрининга, и пациента направляю

Таблица 5. Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации (приказ № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»)**Table 5.** Stages of neonatal screening in Russian Federation (Order №185, dated March 22, 2006 “On screening of newborns on hereditary diseases”)

I этап	На 4–5-й день у доношенного (на 7–8-й у недоношенного) новорожденного — определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови
II этап	При положительном результате (cut-off $> 99,5$ центиля) на 21–28-й день — повторный тест на ИРТ
III этап	При положительном результате — потовая проба
IV этап	При пограничном результате потовой пробы — дополнительные методы обследования, включая ДНК-диагностику, определение разности кишечных потенциалов и др.

в центр муковисцидоза (либо профильное отделение). Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы из-за возможного у них ложноотрицательного результата [2, 20].

Оптимальные сроки установок диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, — первые 2 мес жизни [2, 20].

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

Для диагностики муковисцидоза рекомендуется проведение *потовой пробы*. Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 ч с массой тела не менее 2 кг [1, 2, 20, 55, 56] (УУР — В, УДД — 2). Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза, проводится как минимум дважды.

В Российской Федерации используются две методики потового теста.

1. Классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилоткарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959 г.). Норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения — 30–59 ммоль/л, положительный результат — 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1, 2, 6, 36]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

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

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель выше 80 ммоль/л; пограничным значением — 50–80 ммоль/л; нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота — 75–100 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м²/мин [20]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента [2]. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

- индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых;
- неправильная подготовка к пробе;
- носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе [20].

Рекомендации:

- использование разных методов определения хлоридов пота, повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (копрологическое исследование и определение активности панкреатической эластазы-1 в кале, электролиты в биохимическом общетерапевтическом анализе крови, посев мокроты / мазок с задней стенки глотки, рентгенография органов грудной клетки, пазух носа, спермограмма);

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

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

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях — при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни, может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [1, 2, 6, 36, 57].

Молекулярно-генетическое исследование

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* по показаниям:

- новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом;
- людям с пограничными значениями потовой пробы (см. раздел «Диагностика муковисцидоза»);
- пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ;
- при *CFTR*-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока / обструктивная азооспермия);
- родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию);
- женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом;
- внутриутробному ребенку на 10–12-й нед при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании;
- донорам гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации;
- супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО, — преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) на МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [2, 20, 58] (УУР — С, УДД — 5).

Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса [2], постоянно обновляемых баз данных [59].

Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.

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

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

3. Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по про-

тяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA (мультиплексную лигазную зондовую амплификацию) либо QFMP (количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР) [20, 54, 60].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенокопиями МВ [20].

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

Всем пациентам с МВ показано проведение *клинического анализа крови* с целью ориентировочной оценки воспалительного процесса, контроля влияния проводимой терапии на показатели крови и в комплексной оценке нутритивного статуса [2, 61–63] (УУР — В, УДД — 3). Также рекомендовано проведение *клинического анализа мочи* всем пациентам с МВ при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек [64] (УУР — С, УДД — 5).

Определение наличия панкреатической недостаточности

Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности — копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Микробиологическая диагностика

Всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) показано проведение микробиологического исследования мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости БАЛ для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенной микрофлоры [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

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

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии рекомендуется ежемесячно направлять на микробиологическое обследование с целью оценки эффективности элиминации возбудителей; направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5–6-летнего возраста и взрослых

приоритетным целесообразно считать анализ мокроты. У детей с полипозным синуситом исследование рекомендуется проводить путем получения глубокого мазка при риноскопии.

Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей пациентов с МВ, должны быть идентифицированы как минимум до рода, микроорганизмы, имеющие клиническое значение, — до вида [65]. В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов [66]. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [67].

Пациентам с МВ с подозрением на микобактериоз, вызванный НТМБ, необходимо исследование образцов диагностического материала как минимум один раз в год в динамике [1, 2, 6, 20]. Показанием к исследованию диагностического материала на НТМБ служат отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. В качестве диагностического материала используют мокроту (или индуцированную мокроту), в случаях отсутствия мокроты — смыв с ротоглотки, БАЛ.

Для проверки подозрений, что пациент с МВ заражен микобактериями, в качестве диагностического материала используют мокроту или индуцированную мокроту (в исключительных случаях, при невозможности получить мокроту / индуцированную мокроту, проводят исследование трахеального аспирата, но следует помнить, что в данном случае эффективность выявления микобактерий очень низкая). Для исследований на наличие НТМБ не рекомендуется прибегать к трансбронхиальной биопсии и взятию орофарингеальных мазков.

Необходимо проводить исследование методом ПЦР для исключения наличия в исследуемом материале *Mycobacterium tuberculosis complex*.

При первичном выделении *B. cepacia complex*, *Achromobacter* spp., *Ralstonia* spp., *Pandorea* spp., *Cupriavidus* spp., *Inquilinus* spp. рекомендуется использовать масс-спектрометрию или молекулярно-генетические методы с целью диагностики наличия перечисленных микроорганизмов у пациента с МВ [66] (УУР — С, УДД — 5).

Большим МВ с подозрением на грибковые поражения легких и для контроля проводимой терапии рекомендуется проводить микологическое исследование биоматериала (мокрота, промывные воды бронхов, БАЛ, биоптаты, операционный материал) для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенных микромицетов [17, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Необходимо рассмотреть проведение лабораторных исследований для диагностики АБЛА: уровень общего иммуноглобулина E (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*. При подозрении на ХАЛ рекомендованы те же исследования и определение галактотоманна (метаболита *Aspergillus fumigatus*) в крови (определение метаболитов грибов) [1, 2, 17, 20, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ с подозрением на АБЛА для исключения/подтверждения микогенной сенсibilизации показано проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [37] (УУР — С, УДД — 5).

С целью диагностики нодулярного аспергиллеза, а также исключения новообразования легких, туберкулеза рекомендовано проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей легкого у пациентов с МВ и ХАЛ с импрегнацией серебром по Гомори — Грокотт [17, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Микробиологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух (ОНП) показано для идентификации патогена/патогенов и определения его/их чувствительности к антимикробным препаратам при хроническом риносинусите (ХРС) на фоне муковисцидоза [70, 71] (УУР — С, УДД — 4).

Биохимическое исследование крови

Всем пациентам с МВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови, исследование уровня холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлоридов, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, С-реактивного белка в крови) ежегодно, по показаниям — чаще. Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Исследование кислотно-основного состояния крови, уровней натрия и калия необходимо проводить при подозрении на ПБС у пациентов с МВ и при контроле терапии ПБС [2, 42, 72] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам при первичной диагностике МВ и при наличии цирроза печени рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) 1 раз в 3–6 мес с целью контроля белково-синтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [20] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ 1 раз в 6 мес с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД необходимо исследовать уровень глюкозы в крови [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

В качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД рекомендовано рассмотреть проведение орального глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозой 1,75 г глюкозы/кг (не более 75 г; точки контроля — натощак, через 60 мин, через 120 мин) всем детям старше 10 лет (по показаниям — раньше) ежегодно в период клинической стабильности [49, 74, 75] (УУР — С, УДД — 5). Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не показано в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [49, 74] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ и МЗСД необходимо проведение регулярного контроля углеводного обмена (определение уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день) с целью самостоятельного мониторингирования состояния. Измерение гликированного гемоглобина рекомендуется ежеквартально с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД [49, 74, 75] (УУР — С, УДД — 5).

Для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ показано определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта — Голта), щелочной фосфатазы сыворотки крови [2] (УУР — С, УДД — 5).

У всех пациентов с МВ рекомендовано ежегодное измерение уровня 25-ОН витамина D в крови, предпочтительнее летом и зимой, с целью своевременного выявления дефицита витамина D, подбора дозы витамина D и, соответственно, профилактики остеопороза [76] (УУР — С, УДД — 5). Нормальный уровень 25(ОН)D сыворотки крови — более 30 нг/мл и менее 100 нг/мл.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня железа сыворотки крови (ежегодно, по показаниям — чаще) с целью выявления дефицита железа и/или хронического воспаления [61] (УУР — С, УДД — 5). Кроме того, необходимо проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина B₁₂ в сыворотке крови всем пациентам с МВ по показаниям с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо рассмотреть вопрос о проведении спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена *CFTR*, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции [77–79] (УУР — С, УДД — 4). А с целью диагностики гипогонадизма всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо определять уровень общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови [80–82] (УУР — В, УДД — 3).

Методы подбора патогенетической терапии (ивакафтор + лумакафтор)

При назначении препарата ивакафтор + лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам недоступны для проведения данного исследования, то рекомендуется дополнительно провести пациенту анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации. Рекомендуется также исключить носительство варианта L467F гена *CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del, доказанно приводящего к резистентности к терапии [83–88] (УУР — С, УДД — 4).

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

- при редких мутациях гена *CFTR* с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии [89–92];
- при отсутствии эффекта (согласно инструкции) через 6 мес с начала терапии;
- всем пациентам — носителям комплексного аллеля для выяснения чувствительности к ивакафтору и лумакафтору [93–95] (УУР — С, УДД — 5).

Инструментальные диагностические исследования

Методы визуализации легких

Рекомендуется проведение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, проявления бронхиальной обструкции (локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, уплощение диафрагмы), а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки. Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с МВ, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения чаще используется рентгенография, в ряде центров — КТ [20], которая в настоящее время является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.

В качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса пациентам с МВ рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки. До 7 лет — в условиях седации, после — на свободном дыхании [96, 97] (УУР — С, УДД — 5).

Методы визуализации околоносовых пазух

Рекомендуется проведение КТ ОНП (конусно-лучевая или мультиспиральная) или МРТ ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [98, 99] (УУР — С, УДД — 4). КТ ОНП проводится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в корональной и сагиттальной проекциях. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), так как это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки).

Абдоминальная рентгенография

Проведение абдоминальной рентгенографии рекомендовано при мекониевом илеусе и СДИО с целью диагностики непроходимости кишечника [100, 101] (УУР — С, УДД — 5). Обзорная рентгенография органов брюшной полости проводится в вертикальном положении пациента, в прямой проекции. С той же целью при СДИО может применяться КТ органов брюшной полости.

Методы диагностики остеопороза

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

- низкий индекс массы тела (ИМТ) — < 90% от идеального;
- активность легочного заболевания ($ОФВ_1$ < 50% должной);
- длительная (3 мес и более) терапия пероральными кортикостероидами для системного применения;
- задержка полового созревания, гипогонадизм;
- низкоэнергетические переломы в анамнезе.

Повторные исследования рекомендовано проводить детям и взрослым до 50 лет:

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

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

Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза рекомендовано проводить рентгеноденситометрию (DXA) 1 раз в 6–12 мес у детей старше 8 лет [34, 102, 103] (УУР — С, УДД — 5). Рентгеноденситометрию желательнее проводить на одном и том же аппарате (денситометре костном рентгеновском) одним и тем же специалистом. Рентгенография костей скелета пациентам с МВ для диагностики остеопороза не проводится, применяется при переломах [34].

У детей и подростков с МВ рекомендуется проводить рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции (от 0 лет) и по программе «все тело» (с 3 лет по показаниям), исключая голову из расчетов костной минеральной плотности, с целью своевременного выявления снижения МПК и коррекции выявленных изменений [50] (УУР — С, УДД — 5). Исследование МПК проксимального отдела бедра у детей и подростков не проводится в связи с вариабельностью развития скелета. У детей с задержкой линейного роста и развития результаты МПК должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста либо сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста z-критерии [50, 104].

Определение функции внешнего дыхания

При подозрении на МВ и у пациентов с МВ рекомендовано исследовать функцию внешнего дыхания: спирометрия — в среднем каждые 3 мес (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции при ее наличии (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний) [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5–6 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы, бодиплетизмографию проводят для более точной оценки легочных объемов по показаниям.

При каждой госпитализации всем пациентам с подозрением на МВ и всем пациентам с МВ рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови, по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) — чаще [2, 105, 106] (УУР — С, УДД — 5).

Ультразвуковые методы исследования

Всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени, осо-

бое внимание следует уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания, и их динамики [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Также рекомендовано проведение *фиброэластометрии печени* (эластометрия печени) всем пациентам с МВ с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR [2, 20, 107] (УУР — А, УДД — 1).

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо выполнять урологическое/андрологическое обследование с проведением *ультразвукового исследования половых органов* для выявления структурных и морфологических изменений [77, 82, 96, 108] (УУР — С, УДД — 4).

Рекомендовано регулярное периодическое *эхокардиографическое исследование* (эхокардиография, ЭхоКГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [2] (УУР — С, УДД — 5).

Электрокардиография

Рекомендовано проведение *электрокардиографии* пациентам с МВ при ПБС с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонной помпы, препаратами против НТМБ, при длительном применении азитромицина по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β_2 -адреномиметиков (2 нед) с целью оценки интервала QT [42, 109] (УУР — С, УДД — 4).

Эндоскопические методы исследования

Трахеобронхоскопия пациентам с МВ рекомендована в случаях необходимости проведения дополнительно-микробиологического исследования жидкости БАЛ, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности консервативной терапии [1, 2, 17, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Эндоскопия полости носа (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) пациентам с МВ рекомендуется по показаниям: при необходимости оценки выраженности ХРС, степени назального полиποза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки результатов эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств [70, 110–112] (УУР — С, УДД — 4).

ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопию) рекомендуется проводить всем пациентам с МВ с циррозом печени для контроля ВРВП 1 раз в 6–12 мес, при подозрении на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения, воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода и желудка [2] (УУР — С, УДД — 5).

Ректороманоскопия с биопсией рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов [2, 113, 114] (УУР — С, УДД — 5).

Инструментальная диагностика мекониевого илеуса

Проведение *обзорной рентгенографии грудной и брюшной полости* в прямой проекции в вертикальном положении рекомендовано пациентам с МВ и подозрением на мекониевый илеус с целью оценки состояния органов брюшной полости [115] (УУР — С, УДД — 5).

Также пациентам с подозрением на мекониевый илеус рекомендуется *УЗИ брюшной полости* для оценки скорости кровотока и индекса резистентности на сосудах брыжейки в различных уровнях, определения наличия и характера свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу [115] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение *рентгеноконтрастных методов исследования* при подозрении на мекониевый илеус для установления диагноза, оценки уровня поражения, определения объема контрастного вещества для повторного тугого контрастирования [115] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на мекониевый илеус для установления причины кишечной непроходимости рекомендовано проведение *диагностической лапароскопии* [100, 115] (УУР — С, УДД — 5). В настоящий момент в связи с активным развитием лапароскопической техники и анестезиологического пособия новорожденным и недоношенным детям данный метод является наиболее информативным и наименее травматичным для верификации причин кишечной непроходимости. Если есть возможность, хирургическое лечение можно выполнить лапароскопически или расширить объем лечения до мини-лапаротомии в зоне интереса либо, исключив анатомический дефект, поставить показания к консервативному лечению.

Инструментальная диагностика синдрома дистальной интестинальной обструкции

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

Пациентам с МВ и клиникой низкой обтурационной кишечной непроходимости рекомендовано проведение *обзорной рентгенографии брюшной полости* в прямой проекции в вертикальном положении с целью оценки состояния органов брюшной полости [116–118] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на СДИО рекомендуется *УЗИ брюшной полости* для оценки характера содержимого кишечника, преимущественно в правых отделах брюшной полости, определения наличия свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу [116, 117] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение *рентгеноконтрастных методов исследования* при подозрении на СДИО для установления диагноза, оценки уровня поражения [116, 118] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на СДИО без анамнеза оперативных вмешательств на брюшной полости (при отсутствии спаек) рекомендовано рассмотреть проведение *диагностической лапароскопии* для верификации причины кишечной непроходимости и для обеспечения визуализации места обструкции при применении мини-лапаротомного доступа при интестинотомии [118–120] (УУР — С, УДД — 4).

Исследование слуха

Проведение *тональной пороговой аудиометрии* рекомендуется при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума, до и после курса терапии аминогликозидами, при уже выявленной сенсоневральной тугоухости, в связи с риском развития сенсоневральной тугоухости на фоне применения системной антибактериальной терапии препаратами аминогликозидного ряда, обладающими ототоксичностью [2, 20, 121–123] (УУР — С, УДД — 5).

Консультации специалистов

В ведении пациентов с МВ рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет рекомендована консультация врача-уролога/уролога-андролога детского для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения [77, 82] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам мужского пола с муковисцидозом при гипоплазии тестикул, гипогонадизме показано наблюдение и обследование у врача-эндокринолога или врача-уролога/уролога-андролога детского для выявления признаков эндокринных, андрологических нарушений и решения вопроса о необходимости гормональной коррекции [77, 82, 124] (УУР — С, УДД — 5).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

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

сходными клиническими проявлениями и обратным расположением внутренних органов), патологические изменения по данным световой микроскопии (отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия) и/или электронной микроскопии (патология строения ресничек) биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, генетическое исследование (с помощью панелей, включающих гены *DNAH5*, *DNAH11*, *DNAI1*, *DNAI2*, *NME8* (*TXNDC3*), *DNAL1*, *CCDC151*, *CCDC114*, *ARMC4*, *CCDC114*, *ARMC4*, *CCDC103*, *DYX1C1*, *SPAG1*, *LRR6*, *DNAAF2*, *DNAAF1* (*LRR50*), *C21orf59*, *DNAAF3*, *ZMYND10*, *DNAAF5* (*HEATR2*), *HYDIN*, *RSPH1*, *RSPH9*, *RSPH4A*, *RSPH3*, *DRC1* (*CCDC164*), *GAS8* (*DRC4*), *CCDC65* (*DRC2*), *CCDC39*, *CCDC40*, *OFD1* (редкий фенотип), *CCNO*, *RPGR* и *MCIDAS* (два последних — пигментные ретиниты, обычно диагностируемые у взрослых пациентов)), как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией — снижен).

Дифференциальная диагностика меконияльного илеуса:

- болезнь Гиршпрунга, нейроинтестинальная дисплазия;
- внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного;
- внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит;
- поражения нервного аппарата толстой кишки [125].

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;
- предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25–75-й перцентили после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель — 50-й перцентиль);
- обеспечить профилактику осложнений;
- лечение осложнений (ПБС, мекониевый илеус, СДИО, МЗСД, цирроз печени без/с синдромом портальной гипертензии, гиперспленизмом, желчнокаменная болезнь, полипозный риносинусит, белково-энергетическая недостаточность, кровохарканье, кровотечения легочные, кровотечения из ВРВП и верхней трети желудка).

Обязательные составляющие лечения:

- диетотерапия;
- заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- муколитическая терапия;
- дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- антибактериальная терапия;
- витаминотерапия;
- предупреждение и лечение обострений инфекционно-воспалительного процесса в ОНП для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- терапия осложнений [1, 2, 6].

Консервативное лечение

Муколитическая терапия

Всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) рекомендовано проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

В клинической практике для муколитической терапии используются:

- дорназа альфа — разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и назначается в качестве базисной муколитической терапии, обеспечивает эффект в течение суток. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг/сут; при необходимости (распространенные бронхоэктазы) — 5 мг/сут (по 2,5 мг × 2 раза в день через небулайзер); при хроническом полипозном синусите — 5 мг/сут (2,5 мг — через небулайзер, 2,5 мг — с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1,25 мг = 1,25 мл в каждый носовой ход) [1, 2, 20, 126];
- 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрия гиалуронатом применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и назначается в качестве базисной муколитической терапии с быстрым муколитическим эффектом [1, 2, 20, 36, 127], также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста [128];
- маннитол в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [2, 20, 129].

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

Бронхолитическая терапия

Назначение ингаляционной бронхолитической терапии пациентам с МВ рекомендовано при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика > 15%) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляций антибактериальных препаратов, гипертонического раствора натрия хлорида, перед кинезитерапией [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

В качестве бронхолитической терапии пациентам с МВ рекомендуется назначить бронхолитический препарат из группы селективных β_2 -адреномиметиков, или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими, или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию» [1, 2, 20, 130–133] (УУР — В, УДД — 2).

Антибактериальная терапия

Общие принципы антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия (плановые курсы антибактериальных препаратов в виде ингаляций через небулайзер, или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) рекомендована всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^5 колониеобразующих

единиц, при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причинно-значимых микроорганизмов [2, 6, 20, 134–137] (УУР — В, УДД — 2).

При проведении пациентам с МВ антибактериальной терапии бактериальной инфекции в бронхолегочной системе рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* и др.) к антибактериальным препаратам с целью повышения эффективности лечения [2] (УУР — С, УДД — 5). Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2, 6, 20, 135–137]. При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии [2].

Пациентам с МВ назначают максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ. В связи с тяжестью заболевания, необходимостью максимальных дозировок антимикробных препаратов и дефицитом лекарственных форм для ингаляционного применения в мировой клинической практике традиционно применяются off-label (вне инструкции) инъекционные антимикробные средства в виде ингаляций [42, 138–146].

При острой респираторной инфекции пациентам с МВ рекомендовано назначение антибактериальной терапии в домашних условиях согласно профилю чувствительности выделенной респираторной микрофлоры в связи с активацией хронического воспалительного процесса на фоне присоединения острой респираторной инфекции [2, 20, 42] (УУР — С, УДД — 5).

Антибактериальная терапия при высеве

метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae*

При выборе антибактериальных препаратов для терапии пациентов с муковисцидозом с высеваем *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* рекомендовано применять ЛС в соответствии с чувствительностью с целью эрадикации причинно-значимого возбудителя (препараты, дозировки и кратность введения представлены в табл. 6, 7) [2] (УУР — С, УДД — 5).

Антибактериальная терапия при MRSA-инфекции

При первичном высеве MRSA у стабильных пациентов (вне обострения хронического воспалительного процесса) в качестве первой линии терапии при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение двух антибактериальных препаратов *per os* в течение 1–3 мес, чаще это комбинация рифампицина с фузидовой кислотой или сульфаметоксазол + триметоприм (табл. 8) [2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса) рекомендуется проведение внутривенной или пероральной терапии в течение 2 нед линезолидом или тейкопланином, прочими антибиотиками, активными в отношении MRSA (см. табл. 8) [2, 139, 147–149] (УУР — С, УДД — 5).

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что MRSA ассоциируется со сниженной легочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. Для эрадикации возбудителя используют достаточно агрессивные схемы лечения.

Таблица 6. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Table 6. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) from sputum/bronchial secretion

Антибактериальный препарат	Суточные дозы для детей	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин + [клавулановая кислота] (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки диспергируемые противопоказаны детям до 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60–90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2–3
	90–120 мг/кг	В/в	3–4
Оксациллин	200–300 мг/кг	В/в	4–6
Цефалексин (капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг противопоказаны детям до 7 лет)	25–50–100 мг/кг	Внутрь	3–4
Цефазолин	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Цефуроским (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	20–30 мг/кг	Внутрь	2
	150–200 мг/кг	В/в	3–4
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	В/в	1–2
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Азитромицин (таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 мес)	> 6 мес — 10 мг/кг	Внутрь	1 Курс 7–10 дней
Кларитромицин (таблетки противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	Внутрь	2
Джозамицин (противопоказан при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	Внутрь	2–3
Клиндамицин (р-р для в/в и в/м введения противопоказан детям до 3 лет, капсулы противопоказаны детям до 8 лет с массой тела до 25 кг)	20–40 мг/кг	Внутрь	3–4
	Детям старше 3 лет 40 мг/кг	В/в	3–4
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6–10 мг/кг по триметоприму При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	Внутрь В/в	2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые 2–3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляционно	2

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте / бронхиальном секрете *Pseudomonas aeruginosa*

Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) (табл. 9) [2, 6, 20, 134–136, 150, 151] (УУР — С, УДД — 5).

Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4-го поколения (см. табл. 9). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам

не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии допускается непрерывное применение препарата [152].

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

Таблица 7. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Table 7. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Haemophilus influenzae* from sputum / bronchial secretion

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин	60–90 мг/кг	Внутрь	2–3
Амоксициллин + [клавулановая кислота] (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки диспергируемые противопоказаны детям до 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60–90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2–3
	90–120 мг/кг	В/в	3–4
Цефуроксим (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	20–30 мг/кг	Внутрь	2
	150–200мг/кг	В/в	3–4
Цефиксим (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 мес, таблетки диспергируемые противопоказаны детям с массой тела до 25 кг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и капсулы противопоказаны детям до 12 лет)	8 мг/кг	Внутрь	1–2
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	В/в	1–2
Цефотаксим	100–150 мг/кг	В/в	2–4
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	Детям с массой тела < 40 кг — 100–150 мг/кг Детям с массой тела > 40 кг — 4–6 г	В/в	2–3
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела до 45 кг в первый день — 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляции	2

Таблица 8. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) [42, 138, 139, 144–148]

Table 8. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from sputum / bronchial secretion [42, 138, 139, 144–148]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Рифампицин (в монотерапии не назначают) (противопоказан детям до 1 года)	20 мг/кг/сут (максимально 600 мг/сут)	Внутрь	2
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6–10 мг/кг/сут по триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	Внутрь	2
		В/в	
Фузидовая кислота (противопоказана детям до 3 лет)	40–60 мг/кг #< 1 года: 15 мг/кг 3 раза в день #(до 3 лет) 1–4 года: 250 мг 3 раза в день 5–12 лет: 500 мг 3 раза в день > 12 лет: 750 мг 3 раза в день	Внутрь	3
Клиндамицин (противопоказан детям до 3 лет)	20–40 мг/кг/сут	Внутрь	3–4
	40 мг/кг/сут	В/в	3–4
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни — 2–4 мг/кг/сут Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2

Таблица 8. Окончание

Table 8. Ending

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Тигециклин (противопоказан детям до 8 лет)	В возрасте 8–11 лет — 2,4 мг/кг/сут Максимальная доза — 100 мг Доза с 12 до 17 лет — 100 мг	В/в в течение 30–60 мин	2
Линезолид (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет)	До 12 лет — 20–40 мг/кг/сут (максимально 600 мг) Старше 12 лет — 1200 мг	Внутрь, в/в	3 — до 12 лет 2 — старше 12
Ванкомицин	40 мг/кг/сут	В/в	2–4
#Ванкомицин (формы для инъекционного применения)	250 мг 2 раза в день К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл	Ингаляционно	2
Тейкопланин	> 1 мес — 10 мг/кг (максимально 400 мг) — 3 дозы каждые 12 ч (нагрузочная доза) Последующие 24 ч 10 мг/кг (максимально 400 мг) — однократно/сут	В/в	1–2
Цефтаролина фосамил (противопоказан детям до 2 мес)	2 мес – 2 года — 24 мг/кг 2–12 лет — 36 мг/кг 12–18 лет 36 мг/кг — разовая доза (разовая доза не должна превышать 400 мг)	В/в	2
Телаванцин	Пациентам старше 18 лет	В/в (не менее 60 мин)	1

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

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years.

При хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии [2, 42, 138, 148, 149] (УУР — С, УДД — 5).

Стратегия антибиотикотерапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе

Эрадикация *P. aeruginosa* при первичном высеве.

При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в легких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4 раз в год рекомендуется проведение одного из 2 режимов антибактериальной терапии с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для пациентов всех возрастов [10, 11, 29]:

- ингаляции тобрамицина в виде раствора 300 мг 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг × 2 раза в день в течение 28 дней [1, 2, 6, 20, 134–136] (УУР — А, УДД — 2), возможна комбинация с ципрофлоксацином (см. табл. 9) в течение 3 нед [1, 2, 20, 42, 134–136, 139, 149] (УУР — А, УДД — 2)

или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (1 млн ЕД × 2 раза в день у детей младше 8–10 лет, 2 млн ЕД × 2 раза в день у пациентов 8–10 лет и старше; для детей младше 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) [139] в течение 3 мес в сочетании с ципрофлоксацином (см. табл. 9) *per os* из расчета 30–40 мг/кг/сут в два приема в течение от 3 нед до 3 мес в зависимости от возраста [2, 20, 139, 149] (УУР — С, УДД — 5).

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолегочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя [42, 139, 149, 153] (УУР — С, УДД — 5).

Интермиттирующая и хроническая инфекции *P. aeruginosa*. При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты пациентов с МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* более чем у 80% пациентов с МВ.

Если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии у пациента с муковисцидозом не произошла и у пациента развилась хроническая

Таблица 9. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Table 9. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Pseudomonas aeruginosa* from sputum / bronchial secretion

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Амикацин	20–30 мг/кг	В/в	1
Гентамицин	10 мг/кг	В/в	1
Ципрофлоксацин (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет)	# < 1 мес — 30 мг/кг > 1 мес — 40 мг/кг (максимально 750 мг)	Внутрь	2
	10 мг/кг	В/в	2
#Левифлоксацин (противопоказан до 18 лет)	16–20 мг/кг	Внутрь	1–2
	16–20 мг/кг	В/в	2
Цефтазидим	150–250 мг/кг	В/в	2–3
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Цефепим + [сульбактам] (противопоказан детям до 2 мес жизни)	с 2 мес — 50–80 мг/кг	В/в	2–3
Цефтазидим + [авибактам]	До 18 лет не применяется	В/в	3
Цефтолозан + [тазобактам]	#90–120 мг/кг	В/в	3 (в случае, если МПК для <i>P. aeruginosa</i> равна или более 2 мг/л — 30–40 мг/кг (по цефтолозану) 4 введения в сутки (каждые 6 ч))
Пиперацillin + [тазобактам] (противопоказан детям до 2 лет)	270–360 мг/кг	В/в	3–4
Цефоперазон + [сульбактам]	150–200 мг/кг	В/в	2
Азтреонам (противопоказан до возраста 9 мес)	150–250 мг/кг	В/в	4
Имипенем + циластатин (противопоказан детям до 3 мес жизни)	50–100 мг/кг по имипенему	В/в	3–4
Меропенем (противопоказан детям до 3 мес жизни)	60–120 мг/кг	В/в	3
Дорипенем	До 18 лет не применяется	В/в	3
Фосфомицин (противопоказан детям до 12 лет)	0,2–0,4 г/кг	В/в	3–4

Примечание. #Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов не зарегистрированными в Российской Федерации лекарственными препаратами по жизненным показаниям (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient’s medical record. The decision on administration of unregistered drugs for vital indications is made by the council of federal medical facility; medication import is carried out according to the legislation on providing patients with medicinal products not registered in Russian Federation for vital indications (Order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation “On the procedure for the use of medications in patients for vital indications” dated August 9, 2005, № 494).

синегнойная инфекция, рекомендовано назначение ингаляционной противосинегной терапии (тобрамицин или колестиметат натрия) (табл. 10) [154] (УУР — С, УДД — 5).

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

Общими следует считать следующие правила анти-микробной терапии пациентов с МВ, инфицированных *B. cepacia* complex.

При инфицировании *Burkholderia cepacia* complex вследствие ее высокой вирулентности рекомендуется немедленная антибактериальная терапия [1, 2, 42, 139, 148, 149, 155, 156] (УУР — С, УДД — 5).

Инфицирование *Burkholderia cepacia* complex достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции. При этом следует учесть, что доказательная база в отношении терапии данной инфекции в настоящее время невелика. Препараты, применяемые при данной инфекции, представлены в табл. 11.

Для терапии пациента с МВ с высевом *Burkholderia cepacia* complex (как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса) рекомендовано отдавать предпочтение комбинации из трех препаратов (как более эффективной) курсом от 3 нед и более, а также комбинировать внутривенный и ингаляционный и/или пероральный путь введения антибактериальных препаратов [139, 148, 157] (УУР — С, УДД — 5).

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина (в виде рас-

твора или в виде капсул с порошком для ингаляций), а также меропенема и цефтазида, предназначенных для внутривенного использования (см. табл. 11). Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината (см. табл. 11). Выбор ингаляционного антибиотика осуществляется в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результата чувствительности в посеве мокроты [2, 42, 138, 139, 148] (УУР — С, УДД — 5).

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

Общими следует считать следующие правила анти-микробной терапии пациентов с МВ, инфицированных *Achromobacter* spp.

При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter* spp. рекомендовано применять антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью микроорганизма (табл. 12) [1, 2, 42, 138, 139, 158–160] (УУР — С, УДД — 5).

Achromobacter spp. характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленки, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции. Повторный высев *Achromobacter* spp., сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции (к заболеванию предрасполагает иммунодефицит).

При первом высеве *Achromobacter* spp. или при обострении бронхолегочного процесса, связанном с *Achromobacter* spp., пациентам с МВ рекомендовано внутривенное введение комбинации двух антибио-

Таблица 10. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [2, 20, 153]

Table 10. Antibacterial therapy regimen for chronic pseudomonas infection [2, 20, 153]

Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг или тобрамицина в капсулах с порошком для ингаляций — 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)
или
Раствор для ингаляций колестиметат натрия 1–4 млн ЕД/24 ч постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (противопоказан детям до 6 лет)
У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает 2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 мес
Препараты для внутривенного введения: тобрамицин 10 мг/кг, или амикацин 20 мг/кг 1 раз в день, или тобрамицин 10–12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + цефтазидим 150–200 мг/кг в день в/в, или + меропенем 60–120 мг/кг/24 ч в/в, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности, в т.ч. при присоединении острой респираторной инфекции, — увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед, и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина 20–40 мг/кг/сут внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами тобрамицина и колестиметата натрия (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)

Примечание. #Применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет; тобрамицин (раствор для ингаляций), тобрамицин (капсулы с порошком для ингаляций), колестиметат натрия (раствор для ингаляций) противопоказаны детям до 6 лет; офлоксацин противопоказан детям до 18 лет; противопоказания для остальных ЛС — см. табл. 9.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years; tobramycin (inhalation solution), tobramycin (inhalation powder capsules), colistimethate sodium (inhalation solution) are contraindicated to children under 6 years of age; ofloxacin is contraindicated to children under 18 years of age; contraindications for other drugs are presented in table 9.

Таблица 11. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при эрадикации и терапии инфекции, вызванной *Burkholderia cepacia* complex [2, 42, 138, 139, 148]

Table 11. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis during eradication and treatment of infection caused by *Burkholderia cepacia* complex [2, 42, 138, 139, 148]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения/сут
Цефтазидим + [авибактам] (противопоказан детям до 3 мес жизни)	В возрасте 3–6 мес — 40 мг/кг/10 мг/кг В возрасте 6 мес – 18 лет — 50 мг/кг/12,5 мг/кг (максимально 2000/500 мг)	В/в	3
#Цефтазидим (форма для инъекционного применения)	2 г	Ингаляционно	2
#Цефтазидим	300 мг/кг	В/в	3
Меропенем (противопоказан детям до 3 мес жизни)	120 мг/кг	В/в	3
#Дорипенем	Не разрешен	В/в	3
Пиперациллин + [тазобактам] (противопоказан детям до 3 мес жизни)	400–500 мг/кг	В/в	3
#Азтреонам (противопоказан детям до 9 мес жизни)	150–250 мг	В/в	2–4
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (суспензия для перорального применения противопоказана детям до 6 нед, инъекционная форма противопоказана до 3 лет)	20 мг/кг (по триметоприму)	В/в и внутрь	3
#Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет)	После 8 лет: 2–3 мг/кг	Внутрь	1–2
Ципрофлоксацин (противопоказан детям до 5 лет с МВ и высевом <i>P. aeruginosa</i> , по остальным показаниям — до 18 лет)	< 1 мес — 30 мг/кг > 1 мес — 40 мг/кг (максимально 750 мг) [8, 9]	Внутрь	2
	10 мг/кг	В/в	2
#Левифлоксацин	16–20 мг/кг	Внутрь	1–2
	16–20 мг/кг	В/в	2
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
#Хлорамфеникол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет или с массой тела < 20 кг)	50–100 мг/кг	Внутрь, в/в	3–4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляционно	2

Примечание. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years.

тиков различных классов курсом 14–21 день с целью эрадикации возбудителя:

- **1-я линия** — пиперацillin + тазобактам/меропенем/сульфаметоксазол + триметоприм (см. табл. 12);
- **2-я линия** — цефтазидим, миноциклин, колистиметат натрия, хлорамфеникол; комбинированная терапия — меропенем и цiproфлоксацин (левофлоксацин) (см. табл. 12);

- **альтернативная терапия** — меропенем + миноциклин/левофлоксацин + хлорамфеникол + колистиметат натрия (раствор для ингаляций) (см. табл. 12) [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158, 161] (УУР — С, УДД — 5).

После основного курса антибактериальной терапии рекомендовано назначать колистиметат натрия (раствор для ингаляций; противопоказан детям до 6 мес) на 3 мес. Можно использовать сульфаметоксазол + триметоприм

Таблица 12. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета *Achromobacter* spp. [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–160, 162]

Table 12. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Achromobacter* spp. from sputum / bronchial secretion [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–160, 162]

Антибактериальные препараты	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Цефтазидим (форма для инъекционного применения)	В возрасте до 2 мес — 25–50 мг/кг/сут Старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	Ингаляционно	2
#Цефтазидим	300 мг/кг	В/в	3
#Меропенем (форма для инъекционного применения)	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Меропенем	120 мг/кг	В/в	3
Пиперацillin + тазобактам	400–500 мг/кг	В/в	3
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	20 мг/кг (по триметоприму)	В/в и внутрь	3
#Доксициклин	Детям с массой тела до 45 кг в первый день 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
#Хлорамфеникол	50–100 мг/кг	Внутрь, в/в	3–4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляционно	2
#Колистиметат натрия	2–4 млн ЕД	Ингаляционно	1
#Цефоперазон + [сульбактам]	150–200 мг/кг	В/в	2
#Имипенем + [циластатин]	50–100 мг/кг в день по имипенему	В/в	3–4
#Имипенем + [циластатин]	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Миноциклин	Детям старше 8 лет — в начальной дозе 4 мг/кг, в дальнейшем — 2 мг/кг каждые 12 ч	Внутрь	2
#Тобрамицин (раствор для ингаляций противопоказан детям до 6 мес жизни)	600 мг	Ингаляционно	2

Примечание. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4n). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient's medical record.

(см. табл. 12) в течение 1 мес [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–162] (УУР — С, УДД — 5).

При хронической инфекции *Achromobacter* spp. у пациентов с МВ рекомендовано применять ингаляции длительно:

- **1-я линия** — колистиметата натрия (раствор для ингаляций);
- **2-я линия** — меропенем;
- **альтернативная терапия** — цефтазидим и тобрамицин (раствор для ингаляций или капсулы с порошком для ингаляций);
- **3-я линия** — для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter* spp., используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов [1,2,42,138,139,148,158–160, 162] (УУР — С, УДД — 5).

Антибактериальная терапия микобактериоза

Поражение легких, вызванное 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 пациентов с МВ рекомендуется считать положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или микобактерий туберкулеза на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [163–167] (УУР — С, УДД — 5).

При выборе антибиотиков для терапии инфекции НТМБ у пациентов с МВ рекомендовано ориентироваться на тест на лекарственную чувствительность с целью повышения эффективности терапии [165, 166] (УУР — С, УДД — 5). Режимы приема антибиотиков при инфекции НТМБ представлены в табл. 13.

Критерием эффективного лечения НТМБ у пациентов с МВ рекомендовано считать отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала (мокрота) [163–167] (УУР — С, УДД — 5).

Таблица 13. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета микобактерий *Micobacterium avium* complex и *Mycobacterium abscessus* complex [2, 164–166]

Table 13. Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Micobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex from sputum / bronchial secretion [2, 164–166]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин	Детям: 15–30 мг/кг Подросткам: 10–15 мг/кг Максимальная доза: 1500 мг	В/в	1
#Амикацин	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин	Детям: 10–12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная доза: 500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	150 мг/кг Максимальная доза: 12 г/день	В/в	3–4
#Кларитромицин	7,5 мг/кг Максимальная доза: 500 мг	Внутрь	2
	Не рекомендуется	В/в	2
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	10–20 мг/кг (по триметоприму)	Внутрь	2
		В/в	2
#Этамбутол	Младенцам и детям: 15 мг/кг Подросткам: 15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем + [циластатин]	Расчет дозы по имипенему: при массе тела до 40 кг — 60–120 мг/кг Максимальная доза: 2000 мг	В/в	2–3
#Линезолид	< 12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	Внутрь	1–2
	< 12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	В/в	1–2
#Моксифлоксацин	7,5–10 мг/кг Максимальная доза: 400 мг/день	Внутрь	1
	7,5–10 мг/кг Максимальная доза: 400 мг/день	В/в	1

Таблица 13. Окончание

Table 13. Ending

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Миноциклин	2 мг/кг Максимальная доза: 200 мг	Внутрь	1–2
#Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	< 12 лет с массой тела < 50 кг: 4 мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	Внутрь	2
#Рифампицин	10–20 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	Внутрь	1
Рифабутин	5–10 мг/кг Максимальная доза: 300 мг	Внутрь	1
#Стрептомицин	20–40 мг/кг Максимальная доза: 1000 мг	В/в В/м	1
#Тигециклин	8–11 лет: 1,2 мг/кг Максимальная доза: 50 мг 12 лет и старше: ударная доза 100 мг, затем — 50 мг	В/в	2

Примечание. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет. Все препараты, применяемые при MAC и MABSC, назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям. Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, расчет приводится в соответствии с Согласованными рекомендациями Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом, рекомендациями по ведению болезней легких, вызванных НТМБ, и другими согласительными документами [2, 164–166].

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. All drugs used at MAC and MABSC are prescribed off-label for vital indications. Age limits are indicated in pediatric dosages calculated according to the American Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society Guidelines for the treatment of mycobacteriosis in patients with cystic fibrosis, Guidelines for the management of nontuberculous mycobacteria-induced lung diseases, and other consensus papers [2, 164–166].

Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного *Micobacterium abscessus* complex

Учитывая недостаток данных клинических исследований, существует большое разнообразие назначаемых режимов терапии. Общими следует считать следующие согласованные рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ при MABSC [165, 166]. Пациентам с МВ и НТБМ рекомендовано проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями MABSC, — фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения с целью эрадикации данного возбудителя [165, 166] (УУР — С, УДД — 5).

Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы MABSC, с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [164–166] (УУР — С, УДД — 5).

Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных *Mycobacterium avium* complex

Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ, инфицированных MAC [164–166].

В случае с чувствительной к кларитромицину формой поражения НТМБ группы MAC рекомендовано применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампицина и этамбутола (см. табл. 13) [164, 168] (УУР — С; УДД — 5).

Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБЛ группы MAC с целью профилактики развития резистентности [165, 166] (УУР — С; УДД — 5).

В случаях выявления у пациентов с МВ более одного вида НТМБ рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяются постоянно и какая/какие являются причиной заболевания [169, 170] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентов с МВ с заболеваниями легких, вызванными НТМБ, рекомендовано обследовать на предмет АБЛА, так как микобактериозы, нередко сочетаются с АБЛА и/или высевами грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах БАЛ [164] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus*

Результаты проведенного в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014–2017 гг. исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. возникает у 22% пациентов с МВ, а различные варианты аспергиллеза — у 9,2% [171].

Наиболее частый вариант аспергиллеза у пациентов с МВ — АБЛА. Его частота у подростков и взрослых пациентов с МВ — 10–15%, у детей младшего возраста — реже [38, 39]. ХАЛ развивается у 2–5% пациентов с МВ. Инвазивный аспергиллез легких у пациентов с МВ возникает редко (0,5–1%) [171].

Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с МВ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, АБЛА, ХАЛ и инвазивный аспергиллез [17, 37, 68, 69].

При АБЛА и ХАЛ рекомендовано применение антимикотических препаратов как этиотропной терапии (табл. 14) [17, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия аллергического бронхолегочного аспергиллеза

При АБЛА рекомендовано применение кортикостероидов для системного применения и противогрибковых ЛС группы триазолов (вориконазол и итраконазол) [37, 68, 174] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия хронического аспергиллеза легких

В качестве лечения ХАЛ у пациентов с МВ рекомендовано использование длительного курса противогрибковых ЛС, лечение фонового заболевания и уменьшение ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургическое удаление очагов поражения [15, 17, 18] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Заместительную терапию панкреатическими ферментами (панкреатин) в виде мини-микросфер с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты [175–179] с или без желатиновой капсулы рекомендовано назначать всем пациентам с МВ, включая новорожденных, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию панкреатической эластазы 1 в кале (< 200 мкг/г), при отсутствии противопоказаний. Цель вмешательства — коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности (по клиническим показателям и отсутствию нейтрального жира в копрограмме) [2, 25, 177–180] (УУР — В, УДД — 3).

Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)

Терапия диабета при МВ (МЗСД) в целом должна соответствовать стандартам помощи всем пациентам с диабетом, но имеются особые требования к лечению больных МВ [49, 73].

Лечить пациентов с МЗСД рекомендовано у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с МЗСД, и при этом поддерживать контакт и консультироваться со специалистами по МВ с целью эффективного ведения больных с учетом особенностей основной нозологии [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

При лечении МЗСД рекомендуются обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапия и аэробная нагрузка не менее 150 мин в неделю с целью адекватного контроля МЗСД и предотвращения осложнений [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Также целесообразно соблюдение рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом для больных с МЗСД. Изменение потребления калорий, жиров, белков, углеводов или соли в результате диагностики диабета не допускается. Рекомендуются равномерное распределение углеводов в течение суток и замена рафинированных на защищенные с целью поддержания нутритивного статуса [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Лечить МЗСД у пациентов с МВ рекомендуется инсулинами, а не пероральными гипогликемическими препа-

ратами с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови [49, 73, 181, 182] (УУР — С, УДД — 5).

Во время обострений легочного процесса рекомендуется чаще проверять уровень гликемии (до 3–6 раз в день), которая повышается на фоне воспаления, и увеличить дозу инсулина — как болюсного, так и базисного — с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови и своевременной коррекции дозы инсулинов [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение мониторинга осложнений МЗСД согласно мониторингу других форм диабета для организации профилактических мероприятий [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия поражения печени

Пациентам с МВ с целью предотвращения гепатобилиарной патологии и терапии имеющихся поражений печени рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихоловой кислоты (противопоказание до 3 лет для капсул, нет противопоказаний для суспензии для приема внутрь) при отсутствии медицинских противопоказаний [1, 2, 20, 183, 184] (УУР — С, УДД — 5).

При развитии хронической печеночной энцефалопатии, асциты, варикозно расширенных вен пищевода и желудка 3–4-й степени и кровотечения из них рекомендовано проводить терапию согласно соответствующим клиническим рекомендациям [2, 184, 185] (УУР — С; УДД — 5).

Терапия остеопороза у пациентов с муковисцидозом

Задачами лечения остеопороза являются предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей — обеспечение нормального роста. Рекомендовано лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе у пациентов с МВ [34, 76, 102, 186] (УУР — С, УДД — 5).

Колекальциферол, в том числе в форме капель для приема внутрь, рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D. Прием один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(ОН)D сыворотки не менее 30 нг/мл [76, 187–189] (УУР — С, УДД — 5).

Терапию остеопороза при МВ рекомендовано проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [34, 102, 186] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия хронического риносинусита и назального полипоза

При наличии ХРС рекомендуется ирригационная терапия [99, 190] (УУР — А, УДД — 1).

При наличии назального полипоза рекомендуется терапия кортикостероидами в виде назального спрея [76, 191, 192] (УУР — А, УДД — 1). Доказана эффективность в отношении уменьшения размера полипов; предпочтение следует отдавать кортикостероидам в виде назального спрея с наименьшей степенью системной абсорбции (мометазона фураат в дозе 400 мкг/сут у взрослых, 200 мкг/сут у детей с 2 лет, длительными курсами от 2 до 12 мес, в некоторых случаях — дольше), в т.ч. после ринохирургического лечения.

Терапия хронического полипозного риносинусита проводится дорназой альфа (см. раздел «Муколитическая терапия»).

Таблица 14. Антимикотики, применяемые при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких [17, 37, 68, 69]

Антимикотик	Суточные дозы для детей	Путь введения	Кратность приема в день
#Вориконазол (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	Внутрь	2
#Вориконазол (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг в 1-е сут, затем 16 мг/кг	В/в	2
#Итраконазол таблетки (противопоказаны детям до 3 лет)	До 12 лет: 5 мг/кг Старше 12 лет: 200 мг	Внутрь	2
#Позаконазол таблетки	–	Внутрь	1 (в первый день — 2 раза в день)
#Позаконазол суспензия для приема внутрь (противопоказан детям до 13 лет)	–	Внутрь	2–4
#Каспофунгин (противопоказан детям до 3 мес жизни)	70 мг/м ² в 1-й день, затем по 50 мг/м ² (суточная доза не выше 70 мг)	В/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный]	3–5 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В [липидный комплекс]	5 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В	0,6–1,0 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный] форма для инъекционного применения (противопоказан детям до 1 мес жизни)	12,5 мг	#Ингаляционно через небулайзер ^{1, 2}	2 раза в неделю
#Амфотерицин В [липидный комплекс] (форма для инъекционного применения)	12,5 мг	#Ингаляционно через небулайзер ^{1, 2}	2 раза в неделю

Примечание. #Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет; 1 — применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 15 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях; 2 — ингаляции #амфотерицина В [липосомального] или #амфотерицина В [липидного комплекса] могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или при потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [138, 172, 173]. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. При использовании #вориконазола и других средств группы триазолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении #вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация #вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается. У пациентов, получающих длительную терапию #вориконазолом, могут развиваться кожные реакции фоточувствительности. Во время лечения пациентам рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years; 1 — administration of medications for parenteral use in the form of inhalations is allowed by specialists council for vital indications, with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years, within special hospitals. Lately, in case of good tolerance, the medication is allowed within outpatient clinics; 2 — inhalation of #amphotericin B [liposomal] or #amphotericin B [lipid complex] may be an alternative or additional antifungal therapy in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in case of lack of efficacy of systemic antimycotic therapy, intolerance to aerosol therapy, or in case of potentially dangerous drug–drug interaction [138, 172, 173]. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter – for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient's medical record. We should consider the possibility of drug-drug interactions at administration of #voriconazole or other medications from triazole group. For example, when prescribing #voriconazole, rifampicin or other inducers of cytochrome R-450 enzymes (proton pump inhibitors, carbamazepine, phenytoin) should be discontinued, since the therapeutic concentration of #voriconazole in plasma and tissues cannot be usually achieved in these cases. Patients receiving long-term #voriconazole therapy may develop cutaneous photosensitivity reactions. Thus, patients are advised to avoid intense or prolonged exposure to direct sunlight during the treatment.

Терапия дыхательной недостаточности

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

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

Причина развития хронической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ — структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводят к снижению абсолютной площади газообмена. Причина развития острой дыхательной недостаточности — обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Причины могут быть и общими, в частности развитие вирусной пневмонии в разгар эпидемии гриппа.

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

Проведение кислородотерапии рекомендовано при $\text{PaO}_2 < 55$ мм рт. ст. в покое или при $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [105, 106] (УУР — С, УДД — 5). «Золотой стандарт» диагностики нарушений газообмена — анализ крови на кислотно-основное состояние с забором из лучевой артерии.

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

При гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ рекомендована неинвазивная вентиляция легких [193–195]. Цель ее проведения — нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллапсальной вентиляции [196, 197] (УУР — С, УДД — 5).

Консервативная терапия мекониевого илеуса

Выделяют две формы мекониевого илеуса.

Неосложненная форма — плотный меконий формируется внутриутробно и забивает дистальные отделы тонкой кишки, вызывая дилатацию проксимальных, утолщение кишечной стенки и кишечную непроходимость. При неосложненном мекониевом илеусе возможна консервативная терапия.

Осложненная форма обструкции кишки приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишки, мекониевому перитониту или образованию гигантской мекониевой псевдокисты. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [20, 115].

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

- отсутствие рентгенологических признаков хирургических осложнений;
- отсутствие патологического отделяемого из желудка;
- отсутствие болевого синдрома;

- компенсированный метаболический и волеимический статус [100, 198, 199] (УУР — С, УДД — 5).

Консервативная терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции

Для лечения СДИО у пациентов с муковисцидозом с целью восстановления пассажа кишечника при отсутствии признаков кишечной непроходимости рекомендуются применение больших доз ацетилцистеина (600–1200 мг/сут), лактулозы (от 5 до 45 мл/сут) в 3 приема в зависимости от возраста, обильное питье, гиперосмолярные растворы, нормализация режима и дозировки приема панкреатических ферментов [1, 2, 200, 201] (УУР — С, УДД — 5).

Терапия псевдо-Барттер-синдрома

Лечение развившегося ПБС у пациентов с МВ рекомендовано проводить препаратами калия хлорида, калийсберегающими диуретиками для профилактики электролитных нарушений [1, 2, 42, 72] (УУР — С, УДД — 5).

Патогенетическая терапия (ивакафтор + лумакафтор)

Рекомендуется применение комбинации ивакафтор + лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка МВТР) + лумакафтор (корректор белка МВТР)) у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del в гене *CFTR*, с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка МВТР на поверхности клеток экзокринных желез, повышения легочной функции, снижения частоты легочных обострений и замедления прогрессирования заболевания [95, 202, 203] (УУР — А, УДД — 1). Комбинация ивакафтор + лумакафтор показана для лечения МВ у пациентов в возрасте 2 лет и старше (эффективность и безопасность комбинации ивакафтор + лумакафтор установлена только у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del в гене *CFTR*). При отсутствии данных о гетерозиготном носительстве мутации F508del у родителей рекомендуется дополнительное обследование (см. раздел «Лабораторные диагностические исследования»).

Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям

Для терапии МВ применяется ряд лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами медицинской организации федерального уровня на основании индивидуальных показаний.

Рекомендуется рассмотреть назначение кортикостероидов для системного применения при:

- тяжелом течении, обусловленном частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;
- длительном воспалительном процессе, осложненном образованием ателектатических изменений в легких;
- выраженном и стойком обструктивном синдроме, рефрактерном к действию β_2 -агонистов;
- АБЛА [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ и хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных ЛС рекомендовано назначение макролидов (кларитромицин, азитромицин) с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [1, 2, 6, 20, 139, 204–207]:

- азитромицин в дозе 250 мг (пациентам с массой тела менее 40 кг) и 500 мг (пациентам с массой тела 40 кг

и более) через два дня на третий между приемами пищи, длительность терапии индивидуальна у каждого больного [2, 139, 204–206] (УУР — С, УДД — 5);

- кларитромицин в дозе 125 мг (пациентам с массой тела менее 40 кг) или 250 мг (пациентам с массой тела 40 кг и более) через день независимо от приема пищи [2, 139, 207] (УУР — С, УДД — 4).

Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива кортикостероидам для системного применения с противовоспалительной целью. Однако это касается только ибупрофена. Методика назначения: ибупрофен назначается в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела дважды в день детям в возрасте от 6 лет. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г. Максимальная суточная доза для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет — 1 г [1, 2, 20, 208–210] (УУР — А, УДД — 1).

Ацетилцистеин рекомендуется в дозе 1200 мг/сут у пациентов старше 12 лет и в дозе 600 мг/сут у детей младше 12 лет в 2 приема непрерывно с первого дня применения амикацина в течение всего курса и 7 дней после его окончания (минимум 6 нед) для снижения ототоксичности. Препарат имеет отчетливый слухосохраняющий эффект при аминогликозид-связанной потере слуха, понижает риск ототоксичности на 80% и предупреждает развитие антибиотикорезистентности, является антиоксидантом [2] (УУР — С, УДД — 5).

Кинезитерапия

Всем пациентам с МВ в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [1, 2, 20, 195, 211] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса [1, 2, 20, 211] (УУР — С, УДД — 5).

Диетотерапия и витаминотерапия

Общие принципы диетотерапии у пациентов с муковисцидозом

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ [1, 2, 20].

Потребность в энергии у детей и взрослых с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120–150% по сравнению с теоретическими расчетами на фактическую массу тела в зависимости от возраста и нутритивного статуса пациента. 35–40% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% — белками и 60–65% — углеводами [61] (УУР — С, УДД — 5). Пациентам с МВ необходима ранняя нутритивная поддержка. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем ИМТ, функцией легких и продолжительностью жизни.

Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона пациентам с МВ рекомендуется рассчитывать не на фактическую, а на должную массу тела с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении и исходя из дефицита массы тела [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

При тяжелой дыхательной недостаточности 50–60% небелковых калорий должно приходиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент — 0,7) [212].

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

- 1–2 года — 200 ккал,
- 3–5 лет — 400 ккал,
- 6–11 лет — 600 ккал,
- старше 12 лет и для взрослых — 800 ккал/сут [1].

Недостаточность питания рекомендуется диагностировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс, фактическая масса / идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$ меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых — если ИМТ составляет менее 18,5 кг/м². Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса. При показателях z-критерия по ИМТ от –1 до –2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при > -2 — тяжелую недостаточность питания [154] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ — обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25–75-й перцентили после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель — 50-й перцентиль) [61] (УУР — С, УДД — 5).

Дети первого года жизни

Грудное вскармливание

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное материнское молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (непастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность), должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд.

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

Детям грудного возраста с МВ и панкреатической недостаточностью рекомендуется назначать ферментную заместительную терапию препаратами панкреатина (в виде мини-микросфер) в каждое кормление с целью коррекции панкреатической недостаточности [2, 61] (УУР — С, УДД — 5). С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень панкреатической эластазы 1 в стуле в течение первого года жизни может существенно варьировать, и однократного его измерения не всегда достаточно. Следует ориентироваться на темпы прибавки в массе и показатели копрограммы (наличие стеатореи) [61].

Смешанное/искусственное вскармливание

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

При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев в случае своевременной диагностики панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60 : 40) [61].

У детей первого года жизни с МВ не рекомендуется использовать заменители молока с низким содержанием белка (1,1–1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл), так как они не обеспечивают нутритивные потребности таких пациентов [213] (УУР — С, УДД — 5).

При недостаточной прибавке массы тела у пациентов с МВ рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических ферментов [214] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендовано назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка при аллергии к белкам коровьего молока и временно — после оперативного вмешательства по поводу мекониевого илеуса или СДИО либо других оперативных вмешательств на кишечнике с лечебной целью [213] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков рекомендовано ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления для поддержания нормальной микрофлоры кишечника [213] (УУР — С, УДД — 5).

Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес (как и в популяции здоровых детей), а некоторым детям, при низкой прибавке в массе, — раньше с целью коррекции данных нарушений [213] (УУР — С, УДД — 5).

Питание дошкольников и школьников и взрослых

Стандартные принципы питания одинаковы для детей, подростков и взрослых.

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

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

При муковисцидозе до 10% пациентов к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени; до 13% пациентов к 20-летнему возрасту и до 50%

к 30 годам — МЗСД. Поэтому, несмотря на то, что при МВ, при отсутствии аллергических реакций, в международных рекомендациях разрешены любые продукты, некоторые блюда не рекомендуется употреблять постоянно и в больших количествах:

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

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в массе тела для увеличения поступления энергии, высококачественного белка, витаминов и минеральных веществ в качестве перекусов рекомендуется использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендовано обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ. С целью обогащения рациона омега-3 жирными кислотами рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые, икру 3–4 раза в неделю в качестве закуски [61] (УУР — С, УДД — 5).

Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза с целью обогащения рациона полиненасыщенными жирными кислотами и биологически активными веществами [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ рекомендуется ежедневно употреблять в качестве основного источника кальция и высококачественного белка необезжиренное молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий) — йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п. [1, 2] (УУР — С, УДД — 5).

При формировании МЗСД, рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенными для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ [1, 2, 49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Микронутриенты и витамины

Всем детям с МВ рекомендовано подсаживание пищи с целью коррекции баланса хлора и натрия (табл. 15) [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Таблица 15. Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с муковисцидозом [2, 61]

Table 15. Daily salt requirements (NaCl) in children with cystic fibrosis [2, 61]

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

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

Note. Older children usually regulate the amount of salt in their dishes themselves on the principle of “salt on the table”.

Всем пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение препаратов кальция с целью профилактики недостаточности кальция в организме и остеопенических состояний [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов с целью восполнения дефицита их поступления с пищей на фоне мальабсорбции и мальабсорбции [2, 61, 76, 214] (УУР — С, УДД — 5).

«Агрессивные» методы нутритивной поддержки у пациентов с муковисцидозом

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

1) зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации через назогастральный зонд или через перкутанную гастростому (трубки питательные гастростомические и еюнальные MIC, MIC-KEY с принадлежностями). С помощью ночной гипералиментации при адекватном контроле панкреатическими заместителями можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности [9];

2) парентеральное питание:

- полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
 - состояния после операции на кишечнике;
 - синдром короткой кишки;
 - острый панкреатит;
- частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
 - жировые эмульсии;
 - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.

Рекомендовано применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки при:

- отсутствии прибавки массы тела или ее снижении в течение 6 мес;
- фактической массе тела ниже 3-го перцентиля;
- фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [2, 20, 61] (УУР — С, УДД — 5).

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

в дальнейшей отработке в практике отечественной пульмонологии и педиатрии.

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

Компьютерные программы для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов

Разработаны программы для ЭВМ, которые направлены на оптимизацию комплексной терапии МВ и применяются в ряде регионов Российской Федерации [215]. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» позволяет сократить трудозатраты врача при расчетах индивидуальной диеты и дозы заместительной ферментной терапии. Мобильная версия программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» помогает пациентам самостоятельно подбирать дозу ферментов на каждый прием пищи, в режиме онлайн передавать данные (в деперсонализированном виде) о физическом развитии, рационе питания, дозах панкреатина для консультации с лечащим врачом, обучает самоконтролю над своим заболеванием. Использование данных программ показало свою эффективность в клинической практике [215–218].

Хирургическое лечение

При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [169, 196, 219, 220] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется эндоскопическое хирургическое лечение ХРС на фоне МВ при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; не купируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед ТЛ [221–224] (УУР — В, УДД — 3).

Пациента с МВ в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания необходимо направить к врачу-трансплантологу

для оценки возможности проведения трансплантации печени [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Хирургическое лечение мекониевого илеуса

Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [100, 199, 225] (УУР — С, УДД — 4).

Трансплантация легких

Пациента с МВ тяжелого течения, торпидного к терапии, с частыми обострениями и осложнениями рекомендовано направить к врачу-трансплантологу для решения вопроса о проведении ТЛ [226] (УУР — С, УДД — 5).

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

ПРОФИЛАКТИКА

Способов первичной профилактики МВ не существует.

В качестве мер вторичной профилактики этого заболевания выступают:

- 1) дородовая диагностика;
- 2) неонатальная диагностика МВ.

Всем пациентам с МВ, планирующим деторождение, рекомендуется консультация врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена *CFTR*. В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется ПГТ-М на МВ [2, 79, 107, 227] (УУР — С, УДД — 5).

Профилактика псевдо-Барттер-синдрома

Рекомендованы следующие меры для профилактики ПБС:

- своевременная диагностика муковисцидоза;
- информирование родителей о симптомах ПБС;
- контроль уровня электролитов крови, особенно у детей раннего возраста;
- профилактическое назначение натрия из расчета 1–2 ммоль/кг/сут в виде поваренной соли (1/5–1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl), солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации [2] (УУР — С, УДД — 5).

Вакцинация

Известно, что дети с МВ являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительства таких микроорганизмов, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, мукоидных и немуконидных форм *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих

распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

Рекомендовано проведение вакцинации согласно НКПП и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии [228–231] (УУР — С, УДД — 5).

Пациенты с хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин [230].

Терапия кортикостероидами для системного применения приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон ≥ 2 мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка массой тела > 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 мес от окончания лечения. Как живые, так и инаktivированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 нед) любые дозы; курсами длительностью до 2 нед низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона) дозы; длительно поддерживающие дозы (например, 5–10 мг преднизолона через день); в качестве заместительной терапии низкие (физиологические) дозы; местно — на кожно, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава [230].

Пациентам, которым планируется проведение трансплантации органов (печень, легкие), следует провести вакцинацию до операции в связи с дальнейшим применением цитостатической терапии по общепринятым при трансплантации органов рекомендациям [228, 230, 232].

Рекомендована вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции с целью предотвращения инфекций, вызванных *S. pneumoniae* [228, 230, 232–238] (УУР — С, УДД — 5). Для вакцинации детей до 2 лет используется пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13). Схема зависит от возраста начала иммунизации. У детей старше 2 лет возможно применение пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) однократно, с повторным введением через 3–5 лет.

Рекомендована вакцинация против гриппа с целью предотвращения сезонного гриппа и, соответственно, обострения хронического воспалительного процесса в легких и ОНП у пациентов с МВ [232, 237, 239–241] (УУР — С, УДД — 5). Вакцинация против гриппа всех возрастных групп проводится 3- и 4-валентными инаktivированными вакцинами 1 раз в год, осенью, до начала эпидемии гриппа. Детям дошкольного возраста, которые первый раз начали вакцинироваться против гриппа, необходимо введение двух доз по 0,25 мл с интервалом 4 нед.

Рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* с целью предотвращения инфекций, вызванных *H. influenzae* [232, 238, 242–244] (УУР — С, УДД — 5). Проводится моновакцинами или в составе комбинированных вакцин. Принимая во внимание важное клиническое значение инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа *b*, вакцинация пациентов с МВ должна быть начата в максимально ранние сроки, предусмотренные НКПП (с трехмесячного возраста), трехкратно с интервалом в 1,5 мес; ревакцинация прово-

дится через 12 мес после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 мес жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 мес и ревакцинации через 12 мес после второй дозы. После года вакцинируют однократно.

Рекомендована вакцинация против ветряной оспы с целью предотвращения данного заболевания и его осложнений [228, 245] (УУР — С, УДД — 5). Вакцинация детей осуществляется с 12 мес жизни согласно инструкции по применению препарата. Также показано проведение экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых в течение первых 72–96 ч после контакта с заболевшим ветряной оспой.

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

Рекомендована вакцинация против менингококковой инфекции с целью предотвращения менингитов и их осложнений [246] (УУР — С, УДД — 5). Допускается проведение полисахаридными и конъюгированными вакцинами у всех возрастных групп, зарегистрированными на территории Российской Федерации. Следует иметь в виду, что применение полисахаридных вакцин у детей до 2 лет может быть неэффективным. При наличии прежней вакцинации полисахаридной вакциной следует провести ревакцинацию конъюгированной вакциной через 12 мес. Вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

Рекомендована вакцинация против гепатита А и гепатита В с целью предотвращения данных заболеваний, учитывая наличие поражений печени в рамках основной патологии [228] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендована вакцинация против ротавирусной инфекции [247] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендована пассивная иммунизация против респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции с целью предупреждения тяжелых форм острых бронхоиолитов у детей с МВ [247, 248] (УУР — В, УДД — 2). Рекомендовано применение препарата паливизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС-вируса) 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4–5 введений за эпидемический сезон). Однако для окончательного решения об однозначной целесообразности данного вмешательства необходимо проведение дальнейших исследований [249].

Профилактика аспергиллеза

Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицирования *Aspergillus* spp. в связи с тем, что данный патоген распространен повсеместно, постоянно присутствует в воздухе внешней среды и внутри помещений, а полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно. Цель вмешательства — предупреждение АБЛА и ХАЛ [2] (УУР — С, УДД — 5). Пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью. Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов с МВ в другое помещение. Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку

очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.

В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр. В связи с тем что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта больного МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

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

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

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

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

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

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

Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией).

Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., HTMB, хронического аспергиллеза), при возможности — в индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.

Пациенты с МВ, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной специализированной меди-

ко-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение (по показаниям, условия указаны выше) медицинской организации врачом скорой медицинской помощи, врачом-педиатром участковым, врачом-пульмонологом или иным специалистом амбулаторно-поликлинического звена.

Пациентов с МВ, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

Маршрутизация пациента детского возраста во взрослую сеть — во взрослый центр муковисцидоза — осуществляется к 18 годам.

Пациенты с муковисцидозом получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи — плановую и неотложную амбулаторно-поликлиническую и первичную специализированную помощь (соответствующего профиля, по показаниям и в зависимости от тяжести состояния, а также скорую медицинскую помощь);
- в рамках специализированной медицинской помощи — специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствующих условиях дневного или круглосуточного стационара.

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

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

МВ — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, у других динамика изменений более благоприятна. Многие пациенты доживают до взрослого и даже зрелого возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

С.Н. Авдеев

<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

А.С. Белевский

<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

О.И. Симонова

<https://orcid.org/0000-0002-3236-6942>

Н.Ю. Каширская

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>

В.Д. Шерман

<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>

А.Ю. Воронкова

<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Е.Л. Амелина

<https://orcid.org/0000-0001-7537-3846>

Т.Е. Гембицкая

<https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

С.А. Красовский

<https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

А.Г. Черменский

<https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>

Т.А. Степаненко

<https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Ю.В. Горинова

<https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>

Е.А. Рославцева

<https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Н.А. Ильенкова

<https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

С.К. Зырянов

<https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Н.Д. Одинаева

<https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

Т.Ю. Максимычева

<https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>

С.Ю. Семькин

<https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>

М.Ю. Чернуха

<https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>

И.А. Шагинян

<https://orcid.org/0000-0003-2951-1755>

Л.Р. Аветисян

<https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>

Г.Л. Шумкова

<https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>

Н.А. Крылова

<https://orcid.org/0000-0002-6679-6385>

И.А. Дронов

<https://orcid.org/0000-0002-6304-0355>

М.Н. Костылева

<https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

Н.Н. Клишко

<https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Ю.В. Борзова

<https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>

Н.В. Васильева

<https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>

Т.С. Богомоллова

<https://orcid.org/0000-0002-2450-687X>

А.А. Сперанская

<https://orcid.org/0000-0001-6326-1249>

И.А. Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>

Е.Г. Фурман

<https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>

В.В. Шадрина

<https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>

Н.В. Петрова

<https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>

О.М. Цирульников

<https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Д.П. Поляков

<https://orcid.org/0000-0003-1767-5461>

В.М. Свистушкин

<https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>

Э.В. Синьков

<https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

В.Б. Черных

<https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

С.А. Репина

<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

М.П. Костинов

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

О.В. Кондратенко

<https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>

А.В. Лямин

<https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

С.В. Поликарпова

<https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

А.В. Поляков

<https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Т.А. Адян

<https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

Д.В. Гольдштейн

<https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>

Т.Б. Бухарова

<https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>

А.С. Ефремова

<https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>

Е.С. Овсянкина

<https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>

Л.В. Панова

<https://orcid.org/0000-0001-8660-3977>

И.В. Черкашина

<https://orcid.org/0000-0003-3825-3946>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. — 672 с. [Mukoviscidoz. Kapranov NI, Kashirskaja NJ, eds. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014. 672 p. (In Russ).]
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. — М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2016. — 205 с. [Nacional'nyj konsensus "Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija". Kondrat'eva EI, Kashirskaja NJu, Kapranov NI, eds. Moscow: OOO "Kompanija BORGES"; 2016. 205 p. (In Russ).] Доступно по: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf. Ссылка активна на 17.04.2022.
3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–899. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7:275. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год / под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской и др. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021. — 68 с. [Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2019 god. Voronkova AJu, Amelina EL, Kashirskaja NJu, et al. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2021. — 68 p. (In Russ).] Доступно по: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf. Ссылка активна на 17.04.2022.
6. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>
7. 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 иммунологии. — 2010. — № 1. — С. 15–20. [Shaginjan IA, Kapranov NI, Chernuha MJu, et al. Mikrobnij pejzazh nizhnih dyhatel'nyh putej u razlichnyh vozrastnyh grupp detej, bol'nyh mukoviscidozom. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiologii.* 2010;(1):15–20. (In Russ).]
8. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2012. — № 4. — С. 93–98. [Chernuha MJu, Shaginjan IA, Kapranov NI, et al. Persistenciya *Burkholderia cepacia* u bol'nyh mukoviscidozom. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiologii.* 2012;(4):93–98. (In Russ).]
9. Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(5):304–308. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199805\)25:5<304::aid-ppul3>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:5<304::aid-ppul3>3.0.co;2-i)
10. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 102–111. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111> [Avetisyan LR, Medvedeva OS, Chernukha MYu, et al. Epidemiological and microbiological peculiarities of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(2):102–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111>]
11. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 77–86. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86> [Siyanova EA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(2):77–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>]
12. Liu JC, Modha DE, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):187–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003>
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One.* 2012;7(4):e36077. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036077>
14. Eickmeier O, Hector A, Singh A, Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015;9:1–5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12281-014-0211-0>
15. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармтек; 2017. — 272 с. [Klimko NN. *Mikozy: diagnostika i lechenie*: guide for doctors. 3rd ed., rev. and add. Moscow: Farmtek; 2017. 272 p. (In Russ).]
16. Pinet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis — a review. *Med Mycol.* 2009;47(4):387–397. doi: <https://doi.org/10.1080/13693780802609604>
17. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for

- diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45–68. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>
18. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270–277. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>
19. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):760–764. doi: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272>
20. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
21. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 77–81. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81> [Konratyeva EI, Sherman VD, Amelina EL, et al. The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(6):77–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81>]
22. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):443–448. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001676>
23. Ciucă IM, Pop L, Tămaș L, et al. Cystic fibrosis liver disease—from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):91–95.
24. Klotter V, Gunchick C, Siemers E, et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178784. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784>
25. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):86–102. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60014-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60014-3)
26. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, et al. Cystic-fibrosis related diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815–821. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005>
27. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax.* 2001;56(8):649–655. doi: <https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649>
28. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2014. — Т. 93. — № 4. — С. 38–43. [Amelina EL, Krasovskij SA, Shuginin IO. Mukoviscidoz i beremennost': kliniko-geneticheskie, funktsional'nye i mikrobiologicheskie harakteristiki pacientok. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2014;93(4):38–43. (In Russ).]
29. King SL, Topliss DJ, Kotsimbos T, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005;25(1):54–61. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00050204>
30. Симанова Т.В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 28 с. [Simanova TV. *Kliniko-geneticheskie osobennosti i kostnyj metabolizm u bol'nyh mukoviscidozom.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2009. 28 p. (In Russ).]
31. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. [Krasovskij SA. *Osteoporoz u vzroslyh bol'nyh mukoviscidozom.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2012. (In Russ).]
32. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. [Gorinova Yu.V. *Osteopeniya pri hronicheskikh boleznyah legkih u detej.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ).]
33. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула; 2009. [Sobolenkova VS. *Sistemnyy analiz v rannej diagnostike i lechenii osteopenicheskogo sindroma pri mukoviscidoze.* [abstract of dissertation]. Tula; 2009. (In Russ).]
34. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–1896. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>
35. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 36–41. [Kapustina TJu, Kapranov NI. Sostojanie mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u pacientov s mukoviscidozom. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2008;87(5):36–41. (In Russ).]
36. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(Suppl 1):S23–S42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
37. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, 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–S264. doi: <https://doi.org/10.1086/376525>
38. 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(3):639–646. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639>
39. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Eur Respir J.* 2000;16(3):464–471. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x>
40. Zolin A, Orenti A, van Rens J, et al. *ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data).* Version 1.2019. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed on April 17, 2022.
41. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50–S61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002>
42. Pseudo-Bartter's syndrome. In: *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis.* Royal Brompton Hospital; 2020. 8th ed. pp. 173–174. Available online: https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf. Accessed on April 17, 2022.
43. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Ramsey BW, et al. Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013;34(2):232–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.11.005>
44. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61(1):11–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008>
45. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol.* 2002;57(5):365–370. doi: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861>
46. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):215–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001>
47. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl 1):S100–S107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>
48. Brunt ME. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology.* 2000;31(1):241–246. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510310136>
49. Moran A, Brunzell C, Cohen RC. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697–2708. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
50. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219–224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>
51. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis.

Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(1):CD001402. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001402.pub2>

52. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона // *Медицинский Совет*. — 2017. — № 18. — С. 124–128. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128> [Sherman VD, Kondratieva EI, Voronkova AY, et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(18):124–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>]

53. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ // *Медицинская генетика*. — 2013. — Т. 12. — № 11. — С. 24–29. [Sherman VD, Kapranov NI, Kashirskaya NY, Kondratieva EI. The role of neonatal screening program in the optimization of medical care for patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2013;12(11):24–29. (In Russ).]

54. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>

55. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, et al. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(2):106–117. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.22945>

56. Mattar ACV, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2014;13(5):528–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.002>

57. Hug MJ, Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(Suppl 2):157–158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.05.033>

58. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr*. 2017;181S:S52–S57.e7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068>

59. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available online: <http://www.genet.sickkids.on.ca>. Accessed on April 17, 2022.

60. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: <http://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

61. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>

62. Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence; 2017. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>. Accessed on April 17, 2022.

63. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, et al. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(2):117–123. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.012>

64. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):309–317. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.03.005>

65. Public Health England. *Identification of Pseudomonas species and other NonGlucose Fermenters*. UK Standards for Microbiology Investigations. 2015. ID 17. Issue 3. 41 p. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf. Accessed on April 17, 2022.

66. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas*. In: Pfaller MA, Richter SS, Funke G, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. ASM Press; 2015. p. 774. doi: <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch42>

67. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. — Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии; 2021. [Opredelenie chuvstvitel'nosti

mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Clinical guidelines. International Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>. Ссылка активна на 17.04.2022.

68. Patterson TF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>

69. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 1):e1–e38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>

70. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013;27(5):387–395. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3919>

71. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(9):1365–1369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.05.011>

72. *Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach*. Mushlin SB, Greene HL, eds. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009. 768 p. Available online: https://books.google.ru/books?id=kdBRIPiU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&ad=0&v=onepage&q&f=false. Accessed on: April 17, 2022.

73. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology*. 2014;19(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12227>

74. Moran A, Pillay K, Becker DJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>

75. Prentice B, Hameed S, Verge CF, et al. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(7):799–811. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1190646>

76. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1082–1093. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3050>

77. Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2018. — Т. 19. — № 2. — С. 31–39. — doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39> [Repina SA, Krasovskiy SA, Rozhivanov RV, et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(2):31–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39>]

78. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2017. — Т. 18. — № 4. — С. 69–76. — doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76> [Shtaut MI, Schileiko LV, Repina SA, et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(4):69–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76>]

79. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al. *EAU Guidelines on Male Infertility*. European Association of Urology; 2018. 46 p. Available online: <https://d56bochlqxqzn.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>. Accessed on April 17, 2022.

80. Leifke E, Friemert M, Heilmann M, et al. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):551–557. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551>

81. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):699–708. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009>

82. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl 2):S105–S110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.007>

83. Baatallah N, Bitam S, Martin N, et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat*. 2018;39(4):506–514. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23389>
84. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, et al. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. *Genet Med*. 2012;14(10):877–882. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.58>
85. Hantash FM, Rebeyon A, Peng M, et al. Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. *J Mol Diagn*. 2009;11(3):253–256. doi: <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080117>
86. Rechitsky S, Strom C, Verlinsky O, et al. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. *J Assist Reprod Genet*. 1998;15(5):253–257. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1022532108472>
87. Hantash FM, Redman JB, Goos D, et al. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Mol Diagn*. 2007;9(4):556–560. doi: <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2007.060141>
88. Hantash FM, Redman JB, Starn K, et al. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. *Hum Genet*. 2006;119(1-2):126–136. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-005-0082-0>
89. Dekkers JF, van der Ent CK, Beekman JM. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis*. 2013;1:e27112. doi: <https://doi.org/10.4161/rdis.27112>
90. 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):55159. doi: <https://doi.org/10.3791/55159>
91. 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. doi: <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278>
92. Vonk AM, van Mourik P, Ramalho AS, et al. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. *STAR Protoc*. 2020;1(1):100019. doi: <https://doi.org/10.1016/J.XPRO.2020.10001>
93. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2405–2412. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S153719>
94. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep*. 2019;26(7):1701–1708.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.068>
95. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010966. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>
96. Kołodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, et al. Thompson Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0578-x>
97. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Stahl M, et al. Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. *Radiologe*. 2019;59(Suppl 1):10–20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0553-2>
98. Carter JM, Johnson BT, Patel A, et al. Lund-Mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? *The Ochsner J*. 2014;14:184–187.
99. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65–76. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>
100. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 328–331. [*Detskaja hirurgija*: National guide. Isakov JuF, Dronova AF, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. pp. 328–331. (In Russ.)]
101. De Backer AI, De Schepper AM, Deprettere A, et al. Radiographic manifestations of intestinal obstruction in the newborn. *JBR-BTR*. 1999;82(4):159–166.
102. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S16–S23. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60004-0](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60004-0)
103. Bone mineralisation in cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2007. Available online: https://www.sific.it/wp-content/uploads/2020/09/LineeGuidaSific_Febbraio2007_BoneMineralisationInCF_UK_CFTrust_1.pdf. Accessed on April 17, 2022.
104. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. *Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации*. — 2-е изд., доп. — М.; 2015. [Skrpnikova IA, Shhepljagina LA, Novikov VE, et al. *Vozmozhnosti kostnoj rentgenovskoj densitometrii v klinicheskoy praktike*: Guidelines. 2nd ed., add. Moscow; 2015. (In Russ.)]
105. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(Suppl 1):i1–i43. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
106. Hayes D Jr, Wilson K, Krivchenia K, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):e5–e23. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2276ST>
107. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, et al. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(2):71–80. doi: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy029>
108. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>
109. Živanović S, Šaranac L, Kostić G. The case of pseudo-Bartter's syndrome: an atypical presentation of cystic fibrosis. *Facta universitatis Series Medicine and biology*. 2008;15(1):33–36.
110. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(6):806–813. doi: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30541-3](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30541-3)
111. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белафина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции и собственный опыт // *Российская ринология*. — 2018. — Т. 26. — № 4. — С. 17–25. — doi: <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604117> [Polyakov DP, Karneeva OV, Belavina PI. Chronic rhinosinusitis in the children presenting with mucoviscidosis: the current trends in diagnostics and treatment. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2018;26(4):17–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604117>]
112. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):371–383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.008>
113. Hug MJ, Derichs N, Bronsveld I, Clancy JP. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. *Methods Mol Biol*. 2011;741:87–107. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-117-8_7
114. Zommer-van Ommen DD, de Poel E, Krusselbrink E, et al. Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Channel Activity. *J Cyst Fibros*. 2018;17(3):316–324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.007>
115. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):772–781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019>
116. Munck A, Alberti C, Colombo C, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):531–539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.002>
117. Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, et al. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(6):732–740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.009>
118. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(1):38–43. doi: <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.1.38>
119. Alattar Z, Thornley C, Behbahaninia M, Sisley A. Proximal small bowel obstruction in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0701-y>
120. Abicht T, Jones C, Cayan G, et al. A technique for the surgical treatment of distal intestinal obstructive syndrome by hand-assisted

- laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(3):e142–e143. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e318248b463>
121. Martins LM, Camargos PA, Becker HM, et al. Guimaraes. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(5):469–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.01.021>
122. ENT complications. In: *Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis*. Royal Brompton Hospital; 2017. 7th ed. pp. 149–1521. Available online: <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20guideline%202017%20FINAL%20-%202013%201%2017.pdf>. Accessed on April 17, 2022.
123. Kreicher KL, Bauschard MJ, Clemmens CS, et al. Audiometric Assessment of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(3):383–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.007>
124. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М. и др. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 12. — С. 1481–1486. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819120105> [Repina SA, Krasovskiy SA, Sorokina TM, et al. CFTR Gene Pathogenic Variant 3849+10kbC>T as a Major Predictor of Preserved Fertility in Male Patients with Cystic Fibrosis. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(12):1481–1486. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819120105>]
125. Хирургические болезни недоношенных детей: национальное руководство / под ред. Ю.А. Козлова, В.А. Новожилова, А.Ю. Разумовского. — М.: GEOTAP-Media; 2019. — С. 329–393. [Hirurgicheskie bolezni nedonoshennyh detej: National guide. Kozlov JuA, Novozhilov VA, Razumovskij AJu, eds. GEOTAR-Media; 2019. pp. 329–393. (In Russ).]
126. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD001127. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>
127. Casale M, Vella P, Moffa A, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;85:22–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.015>
128. Wark P, McDonald VM Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD001506. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>
129. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD008649. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub4>
130. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, et al. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(6):431–435. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1071>
131. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(1):34–37. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950130109>
132. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD012102. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012102.pub2>
133. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003428. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003428.pub2>
134. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4): 286–291. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
135. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L. 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. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
136. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
137. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802–808. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>
138. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, et al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(Suppl 3):S27–S45. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24511>
139. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009. Available online: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf>. Accessed on April 17, 2022.
140. Solis A, Brown D, Hughes J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):189–195. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.10231>
141. Zobell JT, Epps KL, Young DC, et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(6):552–559. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.23132>
142. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, et al. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis — the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:223. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223>
143. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6>
144. Maiz L, Canton R, Mir N. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(4):287–289. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199810\)26:4<287::aid-ppul9>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199810)26:4<287::aid-ppul9>3.0.co;2-#)
145. Weathers L, Riggs D, Santeiro M, Weibley RE. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(3):220–221. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199003000-00017>
146. Jennings MJ, Boyle MP, Bucur C, et al. Pharmacokinetics and safety of inhaled vancomycin in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(S35):320.
147. Boyle MP, Chmiel J. Persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication protocol (PMEP). In: *ClinicalTrials.gov*. May 9, 2012. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01594827>. Accessed on April 17, 2022.
148. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(7):1120–1129. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201402-050AS>
149. Döring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):461–479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>
150. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, et al. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Pseudomonas aeruginosa: A Review of Available Data. *Front Pediatr*. 2020;8:173. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00173>
151. European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases. Rational for EUCAST clinical breakpoints. In: *EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.0*. pp. 1–16. Available online: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftolozane-tazobactam_Rationale_1.0_20200515_v1.pdf. Accessed on April 17, 2022.
152. Morton R, Doe S, Banya W, Simmond NJ. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis — a retrospective cohort study. *J Cyst Fibros*. 2017;16(Suppl 1):S55.
153. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonas antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD001021. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>
154. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009. Available online: <http://www.who.int/growthref/tools/en>. Accessed on April 17, 2022.
155. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis.

- Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD009876. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009876.pub4>
156. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD013079. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013079.pub2>
157. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):409–411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.02.005>
158. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeliodic *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396929>
159. Swenson CE, Sadikot RT. *Achromobacter* Respiratory Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):252–258. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-288FR>
160. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):638–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013>
161. Edwards BD, Greyson-Wong J, Somayaji R, et al. Forbes Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2074–2085. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02556-16>
162. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, et al. Impact of High Diversity of *Achromobacter* Populations within Cystic Fibrosis Sputum Samples on Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2016;55(1):206–215. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01843-16>
163. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and *Aerobic Actinomycetes*. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Report No.: M24-A2.
164. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>
165. 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*. 2015;71(Suppl 1):i1–i22. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>
166. *Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом* / ред. пер. Н.Ю. Каширская. — СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2017. — 32 с. [Soglasovannye rekomendacii Amerikanskogo fonda kistoznogo fibroza (mukoviscidoza) i Evropejskogo obshhestva kistoznogo fibroza po lecheniju mikobakterioza u pacientov s kistoznym fibrozom / Kashirskaja NJu, translation ed. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyj fond "Ostrova"; 2017. 32 p. (In Russ).]
167. *Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза*. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. — 56 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoi i molekularno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza. Moscow-Tver: OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2014. 56 P. (In Russ).]
168. Griffith DE, Akshamit 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;175:367–416. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
169. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):828–834. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200207-6780C>
170. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):36–44. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-3100C>
171. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е. и др. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т 10. — № 2. — С. 48–54. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>
- [Kozlova YaI, Borzova YuV, Shadrivova OV. Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. *Jurnal infekologii = Journal Infectology*. 2018;10(2):48–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>]
172. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr*. 2010;2010:376287. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/376287>
173. Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1145–1148. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21300>
174. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD002204.
175. Ассоциация клинических фармакологов. *Официальный ответ на письмо № А-3/2 от 06 марта 2018*. — 14 марта 2018. — № 29-2018. [Association of Clinical Pharmacologists. *Official response to letter No. A-3/2 dated March 06, 2018*. March 14, 2018. No. 29-2018. (In Russ).] Available online: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/otvet-farmakologov.pdf. Accessed on April 17, 2022.
176. Burks TF. 10.08.3.2.3. Pancreatic enzyme preparations. In: *Comprehensive Toxicology*. Elsevier, NY; 2010. Vol. 10. Available online: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/fibrosing-colonopathy>. Accessed on April 17, 2022.
177. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD008227. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub2>
178. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1315–1325. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90669-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90669-5)
179. Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme re-placement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut*. 1990;31(11):1324–1328. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.31.11.1324>
180. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(Suppl 2):S70–S78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
181. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34(2):292–295. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1604>
182. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):174–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.12.001>
183. van der Feen C, van der Doef HP, van der Ent CK, Houwen RH. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):834–838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>
184. Cheng K, Ashby D, Smyth RL, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S29–S36. doi: [http://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)
185. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российский гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — № 4. — С. 71–102. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102> [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>]
186. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;20(Suppl):2–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>
187. Zhekaite E, Kondratyeva E, Ilenkova N, et al. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and

- prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *J Cyst Fibros.* 2021;20(S1):S34. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(21\)01015-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(21)01015-8)
188. Жекайте Е.К. Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. *Вопросы профилактики*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020. [Zhekajte EK. *Izuchenie vliyaniya geneticheskikh i jekzogennyh faktorov na razvitie deficita vitamina D u detej i podrostkov s mukoviscidozom v vozrastnom aspekte. Voprosy profilaktiki.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2020. (In Russ).]
189. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — №. 5. — С. 589–604. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1462> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Simonova OI, et al. Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):589–604. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1462>
190. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006394. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006394.pub2>
191. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>.
192. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD008253. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008253.pub4>
193. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):540–577. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.163.2.9906116>
194. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report. Consensus conference. *Chest.* 1999;116(2):521–534. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.521>
195. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjilias D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>
196. King CS, Brown AW, Aryal S, et al. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2019;155(1):202–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.025>
197. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):220–225. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328345e1f8>
198. Shinohara T, Tsuda M, Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2007;49: 641–644. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02457.x>
199. Parikh NS, Ahlawat R, Ahlawat R. Meconium Ileus. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008>. Accessed on April 17, 2022.
200. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S24–S28. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60005-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60005-2)
201. Schauble AL, Bisaccia EK, Lee G, Nasr SZ. N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(5):390–397. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.390>
202. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, et al. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2019;36(2):451–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0860-4>
203. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220–231. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1409547>
204. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, et al. OPTIMIZE Study Group Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1177–1187. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0215OC>
205. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):430–437. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1206OC>
206. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD002203. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub3>
207. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm.* 2004;13(2):111–117. doi: <https://doi.org/10.1080/09629350410001688495>
208. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser A, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(S24):164.
209. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(S27):322.
210. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD001505. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub5>
211. *Physiotherapy for People with Cystic Fibrosis: from Infant to Adult.* 7th ed. IPG/CF; 2019. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF_Blue%20Booklet_7th%20edition%202019.pdf. Accessed on April 30, 2022.
212. *Руководство по клиническому питанию* / под ред. В.М. Луфта. — 3-е изд., перераб. — СПб.: Арт-Экспресс; 2016. — 409 с. [*Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu.* Luft VM, ed. 3rd ed., add. St. Petersburg: Art-Jekspress; 2016. 409 p. (In Russ).]
213. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации* / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.; 2019. — С. 70–71. [*Programma optimizacii vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii.* Guidelines. Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2019. C. 70–71. (In Russ).]
214. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2): 51–75. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2)
215. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М. и др. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» // *Вопросы детской диетологии*. — 2016. — Т. 14. — № 6. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-6-5-12> [Kondrat’eva EI, Maksimychева TYu, Portnov NM, et al. First results of using a computer programme «Monitoring of nutritional status, dietary intake and enzyme therapy in cystic fibrosis». *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2016;14(6):5–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-6-5-12>]
216. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю. и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // *Педиатрия. Журнал им Г.Н. Спасского*. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 104–112. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112> [Kondrat’eva EI, Orlov AV, Maksimychева TYu, et al. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatria Journal n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(6):104–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112>]
217. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32> [Maksimychева TYu, Kondrat’eva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*

- = *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):24–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32>
218. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 4. — С. 67–73. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73> [Maksimychyeva TY, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):67–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73>]
219. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>
220. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):729–738. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
221. Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Bachert C, Bourdin A, Chanez P, eds. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. pp. 48–66. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10009616>
222. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):566–572. doi: <https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890050058011>
223. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007;117:475–479. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31802d6e4f>
224. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(10):814–822. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21190>
225. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med*. 2015;19(1):32–40.
226. Yusen R, Edwards L, Dipchand A. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(11):1170–1184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>
227. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — № 1. — С. 26–37. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-001> [Repina SA, Krasovskiy SA, Shmarina GV, et al. Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):26–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-001>]
228. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients *J Cyst Fibros*. 2005;4(2):77–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.10.003>
229. Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких // МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактики: методические указания. — М.; 2002. — 44 с. — Ч. 9.6.5. [Mukoviscidoz, hronicheskie vospalitel'nye bolezni legkih. In: *MU 3.3.1.1123-02. Monitoring postvaccinal'nyh oslozhenij i ih profilaktika: Methodological guidelines*. Moscow; 2002. 44 p. Part 9.6.5. (In Russ).]
230. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. — 17-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Видокс»; 2016. — С. 745–768. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formulyarnaja sistema)*. Chuchalin AG, Jasnecev VV, eds. 17th ed., rev. and add. Moscow: ООО «Vidoks»; 2016. pp. 745–768. (In Russ).]
231. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению: клинические рекомендации // *Пульмонология*. — 2015. — № 2. — С. 1–19. [Chuchalin AG, Bilichenko TI, Osipova GL, et al. Vakcinoprofilaktika boleznej organov dyhanija v ramkah pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi naseleniju: Clinical guidelines. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2015;(2):1–19. (In Russ).]
232. Зверев В.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине* / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — 2-е изд. — М.: Группа МДВ; 2018. — 304 с. [Zverev VV, Kostinov MP, Magarshak OO, et al. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine*. Kostinov MP, Chuchalina AG, eds. 2nd ed. Moscow: Gruppya MDV; 2018. 304 p. (In Russ).]
233. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: методические рекомендации // *Вакцинация*. — 2011. — № 2. — С. 36–47. [Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Baranov AA, et al. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika infekcii, vyzyvajemoj Streptococcus pneumoniae: metodicheskie rekomendacii. Vakcinacija*. 2011;(2):36–47. (In Russ).]
234. Pneumococcal: Chapter 25. In: *The Green Book*. 2013. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>. Accessed on April 17, 2022.
235. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944–947. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4>
236. Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD008865. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008865.pub3>
237. Костинов М.П., Магаршак О.О., Полищук В.Б. и др. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Арт-студия «Созвездие»; 2013. — 112 с. [Kostinov MP, Magarshak OO, Polishhuk VB, et al. *Vakcinacija vzroslyh s bronholegochnoj patologiej: rukovodstvo dlja vrachej*. Kostinov MP, ed. Moscow: Art-studija "Sozvezdie"; 2013. 112 p. (In Russ).]
238. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2004. — № 6. — С. 24–27. [Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. *Primenenie vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u lic s hronicheskoy patologiej. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2004;6:24–27. (In Russ).]
239. Ong EL, Bilton D, Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *BMJ*. 1991;303(6802):6557–6802. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6802.557>
240. Gross PA, Denning CR, Gaerlan PF, et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine*. 1996;14(13):1280–1284. doi: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00004-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00004-7)
241. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD001753. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001753.pub3>
242. МУ 3.3.1.0001-10. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b: методические рекомендации. — М.; 2010. — С. 10. [МУ 3.3.1.0001-10. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika infekcii, vyzyvajemoj Haemophilus influenzae tipa b: Guidelines*. Moscow; 2010. p. 10. (In Russ).]
243. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper — July 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(39):413–428.
244. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2357–2361. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1174354>
245. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги Международного совещания Экспертного Совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 5–12. [Baranov AA, Briko NI, Gorelov AV, et al. *Strategies of control of varicella in Russia. Resume of International conference of Expert Council "Working against varicella in Europe" (W.A.V.E.)*. *Voprosy sovremennoj pediatrii — Current Pediatrics*. 2010;9(3):5–12.]

246. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей: методические рекомендации. 2-е изд., доп. М.:Педиатр; 2019. 36 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. *Immunoprofilaktika meningokokkovoj infekcii u detej*: Guidelines. 2nd ed., add. Moscow: Peditr; 2019. 36 p. (In Russ).]

247. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: клинические рекомендации. — М.; 2017. — 24 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. *Vaksinoprofilaktika rotavirusnoj infekcii*: Guidelines. Moscow; 2017. 24 p. (In Russ).]

248. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: федеральные клинические рекомендации. М.: ПедиатрЪ; 2016. 28 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV, et al. *Immunoprofilaktika respiratorno-sintsital'noi virusnoj infektsii u detei*: Federal guidelines. Moscow: Peditr; 2016. 28 p. (In Russ).]

249. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):755–769. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1936>

Статья поступила: 16.02.2022, принята к печати: 14.03.2022
The article was submitted 16.02.2022, accepted for publication 14.03.2022

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Grade scale for levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Grade scale for levels of evidence (LoE) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Grade scale for grades of recommendation (GoR) for prevention, diagnostic, treatment, and rehabilitation methods (preventive, diagnostic, treatment, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)