

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 [1,2,22,282,283,284].

**(УУР – А, УДД – 1).**

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

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

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

*Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты группы коксибы) не рекомендовано из-за риска нежелательных явлений на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [285].*

*Применение нимесулида (противопоказан до 12 лет) при МВ не выявило положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [286], препарат не рекомендован к применению.*

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

### **3.2 Кинезитерапия**

- Всем пациентам с муковисцидозом в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [1,2,22,178,268].

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Комментарий:** кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, которая блокирует бронхи, создавая условия для развития инфекции в бронхолёгочной системе, а также поддержание легких в максимально функциональном состоянии [1,2,6,178]. Основными методиками КНТ являются:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- дренажные положения;
- аутогенный дренаж;
- терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.);
- дренаж с помощью специальных приборов по показаниям: Система очистки дыхательных путей «The Vest Airway Clearance System, модель 105» с принадлежностями, (система очищения дыхательных путей от секрета методом высокочастотной осцилляции грудной клетки), аппарат для интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, Инсуффлятор-аспиратор механический Comfort Cough Plus (Комфортный кашель плюс), SICC2001 Plus с принадлежностями (откашливатель) и др.

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, в любом возрасте, как с легочными проявлениями заболевания, так и с кишечными симптомами. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

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

Эффективность тех или иных методов КНТ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкуссию и

*компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.*

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

- Массаж при хронических неспецифических заболеваниях легких*
  - Общий массаж и гимнастика у детей раннего возраста*
  - Массаж грудной клетки медицинский*
- **Рекомендуются пациентам с муковисцидозом регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [1,2,22,178].**

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Комментарии:** *занятия лечебной физкультурой позволяют:*

- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолёгочного процесса;*
- формировать правильное дыхание;*
- тренировать дыхательную мускулатуру;*
- улучшать вентиляцию лёгких;*
- повышать эмоциональный тонус пациента.*

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

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

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

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

- Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы*
- Механотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы*

- *Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы*
- *Дыхательные упражнения дренирующие*
- *Лечебная физкультура с биологической обратной связью при заболеваниях бронхолегочной системы*

### **3.3 Диетотерапия и витаминотерапия**

#### **3.3.1 Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ**

*Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ [1,2,22].*

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

*Индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / квадрат роста (м<sup>2</sup>).*

*При ИМТ > 50 перцентиль (при ИМТ = 21 – 22 кг/м<sup>2</sup> у взрослых) зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ<sub>1</sub>.*

*Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ<sub>1</sub>, линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхолегочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни.*

#### **Белки**

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

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

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

*Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом.*

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

### **Жиры**

*Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров пациентами с МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO<sub>2</sub>, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.*

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

*Растительное кокосовое масло - содержит в своем составе среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (С6-С12) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Однако, следует знать, что СЦТ относятся к насыщенным жирам, обладают кетогенным эффектом, в связи с этим следует избегать избыточного употребления их в рационе.*

*Ряд смесей для лечебного питания содержат в своём составе СЦТ. Содержание их варьирует в пределах 20-70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот. Модульные жировые смеси (эмульсии) имеют в своем составе только СЦТ. Показанием к использованию таких продуктов, смесей является невозможность увеличить калорийность рациона и компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, выраженная степень нутритивной недостаточности.*

### **Углеводы**

*Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. В диету по аппетиту включают сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются, однако, в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.*

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

*У пациентов, сохраняющих жалобы на диарею, вздутие живота, боли в животе и повышенное газообразование при употреблении молочных продуктов, необходимо исключить лактазную недостаточность. Снижение лактазной активности в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки 103 детей с МВ и тяжелой панкреатической недостаточностью было обнаружено в 58% (тяжелая гиполактазия в 31% и умеренная в 28% случаев)[287].*

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

*Детям на грудном вскармливании, при наличии лактазной недостаточности, используют биологически активные добавки, содержащие лактазу (лактазар, лактаза –беби и*

др.), при смешанном или искусственном вскармливании - низколактозные заменители грудного молока, а также безлактозные смеси на основе глубокого гидролиза белка. Детям старше года при сохраняющихся симптомах лактазной недостаточности, кишечной дисфункции показаны полуэлементные смеси для энтерального питания.

В дигестии полимеров глюкозы – мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5-8) в большей степени принимает участие глюкоамилаза и мальтаза (ферменты кишечного пристеночного пищеварения), чем панкреатическая амилаза. Мальтодекстрины имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, поэтому их использование в составе специализированных смесей для энтерального и дополнительного питания позволяет существенно увеличить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишку.

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

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

- Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона пациентам с муковисцидозом рекомендуется рассчитывать не на фактический, а на долженствующий вес с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении и исходя из дефицита массы тела (табл. 21) [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** 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 фактический вес, в зависимости от возраста и нутритивного статуса пациента (таблица 21). 35-40% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% белками и 60-65% - углеводами.

При тяжелой дыхательной недостаточности 50 – 60% небелковых калорий должно приходиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент – 0,7) [288]

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

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

**Таблица 21.** Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

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

- Недостаточность питания рекомендуется диагностировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс (МРИ), фактическая масса/идеальная масса по росту и полу x 100% меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее 18,5кг/м<sup>2</sup>. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл.22). При показаниях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при >-2 – тяжелую недостаточность питания [289].

(УУР – С, УДД – 5).

- У взрослых тяжесть недостаточности питания рекомендуется оценивать по показателям ИМТ: ИМТ – 17 - 15 кг/м<sup>2</sup> - соответствует недостаточности питания средней степени тяжести, ИМТ – менее 15 кг/м<sup>2</sup> - тяжелой степени недостаточности питания [288].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:**

**Таблица 22.** Диетологические рекомендации по ведению пациентов с МВ в зависимости от физического статуса [62]

Дети ≤ 2-х лет	Дети 2-18 лет	Взрослые	Сос
----------------	---------------	----------	-----

Вес и длина $\geq 50$ перцентиль	ИМТ $\geq 50$ перцентиль	ИМТ = 18,5 – 22,0 кг/м <sup>2</sup> для женщин, 18,5 – 23,0 кг/м <sup>2</sup> для мужчин	Нормальный Профилактика консультация питания
Вес и длина $<50 \geq 10$ перцентиль	ИМТ $< 50 \geq 10$ перцентиль Потеря или отсутствие прибавки веса в предыдущие 2-4 мес	ИМТ $< 18,5$ кг/м <sup>2</sup> , или снижение массы тела на 5% менее, чем за 2 месяца	Нарушение статуса: добавление энтеральной
Вес и длина $< 10$ перцентиль	ИМТ $< 10$ перцентиль Потеря $\geq 2$ перцентилей веса и задержка роста с момента последнего посещения	ИМТ стойко $< 18,5$ кг/м <sup>2</sup> , или снижение ИМТ более, чем на 5% за 2 прошедших месяца	Нарушение статуса тя Зондовое

• Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ - обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25-75 перцентиль после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель - 50 перцентиль), Для взрослых - целевой ИМТ = 21 кг/м<sup>2</sup> у женщин и 22 кг/м<sup>2</sup> у мужчин и прирост % мышечной массы [62].

(УУР – С, УДД – 5).

#### Комментарий:

##### Систематический подход к оценке питания при МВ

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

### 3.3.2 Дети первого года жизни

#### **Грудное вскармливание**

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

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

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

#### **Смешанное/искусственное вскармливание**

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

*При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев, при своевременной диагностике панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами, хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных*

*молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60:40) [62].*

- У детей первого года жизни с муковисцидозом не рекомендуется использовать заменители молока с низким содержанием белка (1,1 – 1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл), так как они не обеспечивают нутритивные потребности пациентов с МВ [290].

**(УУР – С, УДД – 5).**

- При недостаточной прибавке в весе у пациентов с муковисцидозом рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических ферментов [291].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

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

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

- Рекомендовано назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка при аллергии к белкам коровьего молока и временно – после оперативного вмешательства по поводу мекониевого илеуса или СДИО или других оперативных вмешательствах на кишечнике с лечебной целью [290].

**(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 [290].

**(УУР – С, УДД – 5).**

- Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес. (как и в популяции здоровых детей), а некоторым детям, при низкой прибавке в массе - раньше с целью коррекции данных нарушений (табл. 23) [290].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

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

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

Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с 8–9 месяцев. В эти же сроки можно вводить неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями. Блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6 – 0,7 г) для ребенка первого полугодия и 1/4 ч. л. (1,25 г) для ребенка 6-12 месяцев [290].

**Таблица 23.** Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

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

### 3.3.3 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 (2-й завтрак, полдник, на ночь);
- Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;
- Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

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

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

перекусов рекомендуется использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [2,62].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

- При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (МЗСД (CFRD)), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ [2,50,62,91] (см. раздел 3.1.6 «Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)»).

**(УУР – С, УДД – 5).**

### **3.3.4 Микронутриенты и витамины**

- Всем детям с МВ рекомендовано подсаливание пищи с целью коррекции баланса хлора и натрия (табл. 24,25) [2,62].

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Таблица 24.** Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с МВ [2,62]

Вес ребенка/ температура	< 5 кг	5 – 10 кг	> 10 кг
-----------------------------	--------	-----------	---------

<b>окружающей среды</b>			
20 °С	0,8 г/день	0,5 г/день	Минимум + 0,8 г/день/10 кг
25 °С	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день/10 кг
30 °С	2,8 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день/10 кг

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

**Таблица 25.** Профилактические дозы натрия для пациентов с МВ [62]

<b>Возраст</b>	<b>Дотация натрия</b>	<b>Примечания</b>
Дети 0-6 мес	1–2 ммоль/кг/дн	Для детей с риском соледефицита – соль, разведенная в воде или фруктовым соке небольшими порциями в течение дня,
Детям по показаниям (см. примечания)	до 4 ммоль/кг/дн	Побъем соли у грудных детей, проживающих в жарком климате или при повышенных потерях жидкости (рвота, повышенная температура тела, диарея, тахипноэ, или при наличии stomы у грудного ребенка).
Дети после 6 мес и взрослые	Соленая пища или соль	Применять в стрессовых ситуациях с избыточных потливостью (лихорадка, физические нагрузки, жаркая погода).

Примечания:

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

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

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

- Всем пациентам с МВ рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов с целью восполнения дефицита их поступления с пищей на фоне мальдигестии и мальабсорбции [2,62,96,291].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

*У пациентов с МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов A и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все пациенты с МВ с панкреатической*

недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, E и К) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин E. Водорастворимые витамины назначаются пациентам с МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у пациентов повышена, и витамина В12 случаях резекции подвздошной кишки.

В таблице 26 приведены рекомендуемые профилактические дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов, и терапевтические дозы витамина D для пациентов с МВ.

**Таблица 26.** Рекомендуемые профилактические дозы жирорастворимых витаминов и бетакаротена для пациентов с МВ [2,62,96,255,292,282,283].

Витамины	Дозировка (МЕ/сут)		Форма выпуска для РФ
#Колекальциферол* * (Витамин D)  Сывороточный 25 (ОН) D минимум – более 30 нг/мл	Дети 1 года жизни 1-3 года 4-10 лет > 11 лет	1000-1500 МЕ/сут 1500-2000 МЕ/сут 2000-3000 МЕ/сут, от 2000 (лето, осень) до 4000 (зима, весна) МЕ/сут Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно корректироваться	1 капля = 500 МЕ (12,5 мкг)
#Альфа-Токоферола ацетат (капсулы, противопоказаны детям до 18 лет) или Витамин E (раствор для приема внутри [масляный] противопоказан детям до 3 лет)  Уровень соотношения а- токоферол:холестери н > 5,4 Мониторинг по показаниям, после изменения дозы	0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ (18,4 мг) 50 МЕ (36,8 мг) 100 МЕ (73,5 мг) 100-200 МЕ (73,5 – 147,1 мг) 200-400 МЕ (147,1 – 294,1 мг)	30% масляный р-р: 1 капля = 6,5 МЕ (4,8 мг) 10% масляный р-р: 1 капля = 2 МЕ (1,47 мг) Масляный раствор в капсулах 100 МЕ (73,5 мг) , 200 МЕ (147,1 мг) , 400 МЕ (294,2 мг)
#Менадиона натрия бисульфит (Витамин К)	0 – 1 год: 0,3 – 1 мг/сут Старше 1 года: 1 – 10 мг/сут При патологии печени: 10 – 15 мг/сут		1 таблетка 15 мг

(таблетки противопоказаны до 3 лет, раствор для внутримышечного введения – без возрастных ограничений) <i>Протормбиновое время, уровень витамина К в крови</i>						
<b>Ретинол**</b> (Вит. А <sub>1</sub> )  <i>Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ</i> <i>Мониторинг по показаниям, после изменения дозы</i>  <i>Тест при планировании беременности</i>	Начинать с низких доз. Подбирать по уровню в сыворотке крови (ежегодный контроль)	<i>1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1,5 мг)</i> <i>1 драже = 3300 МЕ (1 мг)</i> <i>1 капсула = 12000 МЕ (3,6 мг)</i>				
	<table border="1"> <tr> <td>0-1 год</td> <td>1650 МЕ (0,5 мг)</td> </tr> <tr> <td>1-6 лет</td> <td>3300 МЕ (1 мг)</td> </tr> <tr> <td>7 лет и старше</td> <td>5000 МЕ (1,5 мг)</td> </tr> </table>		0-1 год	1650 МЕ (0,5 мг)	1-6 лет	3300 МЕ (1 мг)
0-1 год	1650 МЕ (0,5 мг)					
1-6 лет	3300 МЕ (1 мг)					
7 лет и старше	5000 МЕ (1,5 мг)					
<b>Бетакаротен</b> (Бета-каротин)	Начать с 1 мг/кг х сут – 12 недель, далее поддерживающая доза – 10 мг/сут	<i>1 капля = 1 мг</i>				

**Примечания:** \* - терапевтические дозы витамина D указаны в таблице 20 (терапия остеопороза)  
 Могут применяться комбинированные препараты, например, Витамин Е+Ретинол

### 3.3.5 Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ

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

1. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через перкутанную гастростому (трубки питательные гастростомические и еюнальные МИС, МИС-КЕУ 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 в весе или снижение веса в течение 6 месяцев;
  - фактической массе тела ниже 3 перцентиля;
  - фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [2,22,62].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

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

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

*Разработаны программы для ЭВМ, которые направлены на оптимизацию комплексной терапии муковисцидоза и применяются в ряде регионов РФ [293]. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация № 2016 660762 от 21.09.16) позволяет сократить трудозатраты врача при расчетах индивидуальной диеты и дозы заместительной ферментной терапии. Мобильная версия программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.17) помогает пациентам самостоятельно подбирать дозу ферментов на каждый прием пищи; в режиме онлайн передавать данные (в деперсонифицированном виде) о физическом развитии, рационе питания, дозах панкреатина для консультации с лечащим врачом, обучает самоконтролю над своим заболеванием. Использование данных программ показало свою эффективность в клинической практике [241,293,294,295].*

### 3.4 Хирургическое лечение

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [261,263,264,265].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** методикой выбора является эмболизация бронхиальных артерий, достаточная простая процедура, заключающаяся в эндоваскулярной эмболизации кровоточащего сосуда инертными материалами. Эмболизация позволяет купировать эпизоды кровохарканья или значительно отсрочить следующие в 2/3 случаев. Также может проводиться эндоскопическая клапанная бронхолокация. Резекция кровоточащего сегмента, доли или целого легкого может проводиться только в чрезвычайных случаях по витальным показаниям.

*Нарастание легочных кровотечений и невозможность их контролировать эмболизацией – показание для рассмотрения пациента как кандидата на трансплантацию легких.*

- Лечение пневмоторакса у пациентов с МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по пневмотораксу с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента [261,262,296].

(УУР – С; УДД – 5).

**Комментарий:** пневмоторакс, по данным Национального Регистра, в Российской Федерации встречается ежегодно у 2,39% взрослых пациентов с муковисцидозом, что намного чаще чем у детей, и является следствием разрыва субплевральных булл. При рецидивах его рассматривается необходимость применения плевродеза. В таком случае манипуляцией выбора является локальный химический плевродез или плеврэктомия. К таким операциям, как резекция субплевральных булл, необходимо относиться с осторожностью, учитывая возникновение дополнительного спаечного процесса, что может затруднять в дальнейшем трансплантацию легких.

- Рекомендуется эндоскопическое хирургическое лечение хронического риносинусита (ХРС) на фоне муковисцидоза при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией легких [297,298,299,300].

(УУР – В, УДД – 3).

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

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания к врачу-трансплантологу для оценки возможности проведения трансплантации печени [1,2,22].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** радикальный метод лечения. Первая операция в РФ проведена только в 2009 г.

#### **Хирургическое лечение мекониевого илеуса**

- Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [123,271,301].

(УУР – С, УДД – 4).

**Комментарии:**

#### **Оперативное лечение**

1. Диагностическая лапароскопия → лапаротомия (преимущественно правосторонним нижнепоперечным доступом, удобным для выведения илеостомы)

2. *Интестинотомия на границе расширенной и суженной кишки*
3. *Опорожнение отводящего отдела кишечника*
4. *Поэтажная биопсия кишки*
5. *Выведение кишечной стомы на границе расширенной и суженной кишки (операция выбора)*
6. *Наложение межкишечного анастомоза (при достаточном опыте оперирующего хирурга и отсутствии сомнений в патологии толстой кишки, желательно с проведением интраоперационной биопсии)*

**Послеоперационное ведение:**

1. *По восстановлении пассажа по кишечнику энтеральная нагрузка не ранее 3 послеоперационных суток*
2. *Расширение объема кормления при адекватной толерантности объему кормления*
3. *Приоритетно грудное молоко, необходимо строгое соблюдение матерью щадящей диеты.*
4. *При подозрении на муковисцидоз назначение панкреатина\*\* из расчета начальной дозы 600-800 ед липазы на 1 грамм жира в смеси или в грудном молоке [22,271]*
5. *При больших потерях по кишечной стоме переход на лечебные смеси с частичным или полным гидролизом белка*
6. *Уход за отводящим отделом кишечника*
7. *Верификация причин возникновения:*
  - *Морфология биоптата*
  - *Генетическое исследование*
  - *Кал на панкреатическую эластазу*
  - *Консультация специалиста по муковисцидозу.*
  - *Верификация внутриутробной инфекции*

**Осложнения кишечной стомы**

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

**Радикальный этап хирургической коррекции**

1. *Плановая через 2-3 месяца после первичной операции при:*
  - *Стабилизации состояния пациента*
  - *Адекватной прибавки в весе*

- Смене внутрибольничной флоры на «домашнюю»
2. Срочная - через 2-3 недели после первичной операции:
    - Отсутствие возможности достичь возрастного объема кормления
    - Некорригируемые потери по стоме
    - Сохраняющаяся зависимость от инфузионной терапии
    - Клинически значимые очаги инфекции в отключенном отделе кишки
    - Осложнения кишечной стомы, создающих угрозу жизни пациента
  3. Обязательное предоперационное обследование:
    - Результаты микроскопического обследования
    - Исследование микробиологического пейзажа
    - Антеградная рентгенконтрастная ирригоскопия
    - Получение результатов нормальной морфологии биоптата стенки кишки

### **Оперативное лечение радикального этапа хирургической коррекции**

*Закрытие кишечной стомы с наложением межкишечного анастомоза*

#### **Примечание**

- Любой вариант врожденной низкой кишечной непроходимости у новорожденного требует проведения дообследования у ребенка на муковисцидоз, а наличие внутриутробного псевдокишечного перитонита у новорожденного позволяет максимально рано заподозрить смешанную форму муковисцидоза и начать лечение уже с периода новорожденности (см. раздел «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)») [301].

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

#### **Трансплантация легких**

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом тяжелого течения, торпидного к терапии, частыми обострениями и осложнениями к врачу-трансплантологу для решения вопроса о проведении трансплантации легких [302].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

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

1.  $ОФВ_1 \leq 30\%$  или прогрессивное снижение показателя  $ОФВ_1$ , несмотря на максимально возможную терапию
2. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 400 м
3. Развитие лёгочной гипертензии в отсутствие гипоксемической дыхательной недостаточности
4. Прогрессивное ухудшение состояния пациента, приводящее к частым госпитализациям вследствие:
  - a. Развития и нарастания дыхательной недостаточности с потребностью в проведении НВЛ
  - b. Повышения антибиотикорезистентности, ухудшения клинического восстановления при обострениях, роста частоты обострений и госпитализаций
  - c. Ухудшения нутритивного статуса, несмотря на дополнительное энтеральное питание
  - d. Рецидивирующих пневмотораксов
  - e. Лёгочных кровотечений и кровохарканий, резистентных к эмболизации бронхиальных артерий.

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

**Показания к трансплантации лёгких:**

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

**Противопоказания к трансплантации лёгких делятся на абсолютные и относительные.**

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

**Абсолютные противопоказания к трансплантации лёгких при МВ:**

1. Наличие в анамнезе злокачественных онкологических заболеваний со сроками ремиссии после соответствующей терапии менее 5 лет (исключение – рак кожи T1-2N0M0, после радикального лечения, с ремиссией более 2 лет)

2. Тяжелая дисфункция или заболевание других органов и/или систем при отсутствии возможности симультантной коррекции
3. Тяжелое состояние пациента, характеризующееся нарушением витальных функций организма (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и т.д.)
4. Некорректируемые нарушения гемостаза
5. Хроническая персистирующая неконтролируемая микробная инфекция, туберкулез
6. Выраженная деформация грудной клетки и позвоночника
7. ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>
8. Психические нарушения с потерей дееспособности, адекватного контакта, зависимости от психоактивных веществ, алкоголя и/или табака
9. Отсутствие комплаентности и надлежащей социальной поддержки

**Относительные противопоказания:**

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

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

**3.5. Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом**

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

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола с муковисцидозом, имеющим азооспермию/криптозооспермию, проведение биопсии тестикул (с 18-летнего возраста). При получении сперматозоидов, пригодных для оплодотворения, возможно их использование в процедурах ЭКО/ICSI (и криоконсервация при возможности и необходимости), при отсутствии сперматозоидов – рекомендовано использование донорских гамет в программах ВРТ для сохранения возможности деторождения [101,104,130].

(УУР – С, УДД – 5).

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет с муковисцидозом без азооспермии/криптозооспермии криоконсервация сперматозоидов (по возможности ранняя) для последующего их использования в программах ЭКО/ICSI для возможности деторождения, в частности у носителей патогенного варианта 3849+10kbC>T в гене *CFTR* [99,303].

(УУР – С, УДД – 4).

### 3.6 Беременность при муковисцидозе

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

*Подготовка к беременности должна проводиться по трем направлениям:*

- *Генетическое консультирование с целью уточнения риска рождения ребенка с муковисцидозом.*

- *Оценка клинического и функционального состояния пациентки:*

- *весо-ростовые характеристики*
- *показатели респираторной функции*
- *инфекция дыхательных путей*

- *Социальная адаптация (помощь в понимании последствий принятого решения)*

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

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

*Подъем диафрагмы до 4 см*

*Снижение ОЕЛ, ФОЕ, ОО*

*Увеличение минутной вентиляции*

*Рост потребления кислорода*

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

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

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

*Во время беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и ударного объема. Механическое сдавление растущим плодом нижней полой вены вызывает дополнительное увеличение преднагрузки. У пациенток, страдающих тяжелой легочной патологией, это может привести к развитию легочной гипертензии, перегрузке правых отделов сердца, развитием сердечной недостаточности [304,305].*

#### **Факторы риска жизнеугрожающих осложнений**

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

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

*Снижение  $ОФВ_1$  менее 50% от должного*

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

*Легочная гипертензия*

*Инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*.*

*Сахарный диабет [306].*

- Для определения риска рождения ребенка с муковисцидозом, рекомендовано провести генетическое исследование будущего отца ребенка, так как в случае выявления у него мутации в гене МВТР, риск рождения больного ребенка составит 50% [304].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

- Пациенток, планирующих беременность, рекомендовано вести мультидисциплинарной командой специалистов в связи с тем, что беременность для пациенток с МВ является дополнительной нагрузкой при имеющемся хроническом заболевании, кроме того, необходимо тщательно подбирать лекарственные препараты для терапии МВ с учетом их эффективности для женщины и безопасности для плода [304].

**(УУР – С, УДД – 5).**

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

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

#### **Лечение муковисцидоза во время беременности**

- Рекомендовано адекватное (в полном объеме) лечение муковисцидоза у пациенток с МВ и беременностью, что является основным методом профилактики осложненного течения беременности и лечения фетоплацентарной недостаточности [304].

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Комментарий:** *особенности физиологической адаптации к беременности, увеличивающие нагрузку на системы дыхания, кровообращения, требующие увеличения энергетических затрат организма матери, определяют необходимость значительного расширения программы лечения этой группы пациенток [304].*

*Необходимо максимально увеличить калораж суточного рациона беременных, используя высококалорийные пищевые добавки, продолжать заместительную ферментную терапию и при необходимости антацидную терапию. В связи с высокой степенью проникновения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов через плацентарный барьер, рекомендовано заменить их ингибиторами протонной помпы.*

- Рекомендовано при необходимости назначения лекарственной терапии беременным пациенткам с МВ осуществлять выбор ЛС в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода с целью предупреждения фетотоксических эффектов [304,307].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарии:**

*Классификация лекарственного ущерба для плода:*

**Категория А** Риск мало вероятен

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

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

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

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

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

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

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

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

*К антибиотикам категории D относятся все препараты из группы тетрациклинов, аминогликозидов, кроме гентамицина\*\*, а также сульфаниламиды в поздние сроки беременности.*

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

*Женщины, инфицированные неферментирующей Грам-отрицательной флорой, нуждаются в проведении нескольких курсов внутривенной антибактериальной терапии за время беременности с учетом возможного риска для плода. Чаще всего применяются цефтазидим\*\*, цефепим\*\*, меропенем\*\* (противопоказания: гиперчувствительность) [304,307].*

### **Кинезитерапия пациенток с муковисцидозом во время беременности**

- При беременности пациенткам с МВ рекомендовано максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии для сохранения дренажных функций бронхиального дерева [304,307].

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Комментарии:** ежедневные занятия кинезитерапией следует продолжать и во время беременности. Дыхательные упражнения не должны вызывать утомления или одышки, порядок их выполнения следует приспособлять к индивидуальным особенностям пациентки. Необходимо обеспечить возможность выполнения дыхательных упражнений при различных положениях тела (сидя или лежа). Этим требованиям соответствуют такие техники кинезитерапии, как цикл активного дыхания и аутогенный дренаж. Терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих вибрации бронхиальной стенки и/или положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.); позволяет увеличить дренажный эффект выполняемых дыхательных упражнений.

*Ежедневные физические упражнения также улучшают дренаж бронхиального дерева, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения ФОЕ и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. В качестве динамических упражнений можно рекомендовать плавание, гимнастику. В комплекс гимнастики необходимо включить упражнения по укреплению мышц тазового дна [308].*

### **Роды**

- Беременным с МВ рекомендовано плановое родоразрешение (программированные роды) вследствие наличия тяжелого экстрагенитального заболевания, обуславливающего риск развития осложнений и возникновения необходимости экстренного оказания акушерских пособий [304,307,309].

**(УУР – С, УДД – 5).**

**Комментарии:** роды следует вести через естественные родовые пути с мониторингом контролем за состоянием роженицы, сердцебиением плода и характером родовой

деятельности. При тяжелом течении болезни необходимо ограничить длительные и сильные потуги. С этой целью рекомендована эпизио- или перинеотомия.

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

Акушерские показания для абдоминального родоразрешения: декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, острая гипоксия плода, упорная слабость родовой деятельности.

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения - эпидуральная анестезия.

### **Послеродовый период**

- После рождения ребенка рекомендовано не снижать интенсивность проводимой терапии, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил [304,307].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

### **3.7 Паллиативная помощь**

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

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской**

## **реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

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

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

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

1) дородовая диагностика и

2) неонатальная диагностика МВ.

- **Рекомендуется** всем пациентам с муковисцидозом, планирующим деторождение, консультация врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена *CFTR*. В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-М) на МВ [2,101,130,303].

**(УУР – С, УДД – 5).**

### ***Профилактика Псевдо-Барттер синдрома***

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

**(УУР – С, УДД – 5).**

### ***Вакцинация***

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

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

- Рекомендовано проведение вакцинации согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии [310,311,312,313].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** противопоказания: индивидуальная непереносимость.

- Пациенты с хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин [312].

- Терапия кортикостероидами для системного применения приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон\*\*  $\geq 2$  мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка весом  $>10$  кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки по выздоровлении, живые вакцины вводят не ранее, чем через 1 месяц от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 недели) любые дозы; курсами длительностью до 2 недель низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона\*\*) дозы; длительно поддерживающие дозы (например, 5-10 мг преднизолона\*\* через день); в качестве заместительной терапии низкие (физиологические) дозы; местно: на кожно, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава [312].

- Пациентам, которым планируется проведение трансплантации органов (печень, легкие), следует провести вакцинацию до проведения операции, в связи с дальнейшим применением цитостатической терапии по общепринятым при трансплантации органов рекомендациям [310,312,314].

- Рекомендована вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции с целью предотвращения инфекций, вызванных *S.pneumoniae*[310,312,314,315,316,317,318,319,320]

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

*Вакцинация взрослых проводится при отсутствии иммунизации против пневмококковой инфекции ПКВ – 13, затем через 12 месяцев вводится ППВ – 23 с ревакцинацией через 4-5 лет. При уже имеющейся прежней вакцинации против пневмококковой инфекции вводится ППВ – 23, однократно, с ревакцинацией через 4-5 лет [317].*

- Рекомендована вакцинация против гриппа с целью предотвращения сезонного гриппа и, соответственно, обострения хронического воспалительного процесса в легких и ОНП у пациентов с МВ [314,319,321,322,323].

*(УУР – С, УДД – 5).*

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

*При этом в настоящее время недостаточно рандомизированных исследований, доказывающих эффективность вакцинации против гриппа, что связано с небольшим количеством проведенных исследований и низким их качеством. Есть необходимость в проведении исследований более высокого качества [323].*

- Рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* с целью предотвращения инфекций, вызванных *H. influenzae* [314,320,324,325,326].

*(УУР – С, УДД – 5).*

**Комментарий:** *проводится моновакцинами или в составе комбинированных вакцин. Принимая во внимание важное клиническое значение инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа *b*, вакцинация пациентов с МВ должна быть начата в максимально ранние сроки, предусмотренные национальным календарем прививок (с трехмесячного возраста), трехкратно с интервалом в 1,5 месяца; ревакцинация проводится через 12 месяцев после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев после второй дозы. После года вакцинируют однократно.*

- Рекомендована вакцинация против ветряной оспы с целью предотвращения данного заболевания и его осложнений [310,327].

*(УУР – С, УДД – 5).*

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

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

- Рекомендована вакцинация против менингококковой инфекции с целью предотвращения менингитов и его осложнений [328].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендована вакцинация против гепатита А и гепатита В с целью предотвращения данных заболеваний, учитывая наличие поражений печени в рамках основной патологии [310].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована вакцинация против ротавирусной инфекции [329].

(УУР – С, УДД – 5).

**Комментарий:** вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована пассивная иммунизация против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС) с целью предупреждения тяжелых форм острых бронхолитов у детей с МВ [329,330].

(УУР – В, УДД – 2).

**Комментарий:** рекомендовано применение препарата Паливизумаб\*\* — гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС – вируса, 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4–5 введений за эпидемический сезон). Однако для окончательного решения об однозначной целесообразности данного вмешательства необходимо проведение дальнейших исследований [331].

### **Профилактика аспергиллеза**

- Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицирования *Aspergillus* spp., в связи с тем, что данный патоген распространен повсеместно, постоянно присутствуют в

воздухе внешней среды и внутри помещений, а полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно. Цель вмешательства – предупреждение АБЛА и ХАЛ [2].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

Пациенты с МВ не должны использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты, так как в процессе контакта возможна инспирация спор 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.

## **6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

При оказании медицинской помощи пациентам с муковисцидозом необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем (Приложение Г7).

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

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляет врач-педиатр участковый (врач-педиатр,

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

Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям (Приложение Г10) 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. ceracia complex*, *MRSA*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллеза), при возможности – индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.

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

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

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

Пациенты с муковисцидозом получают:

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

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

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

### **Правила профилактики перекрестной инфекции при муковисцидозе**

[2,309]

1.

1.

#### **Организация оказания помощи пациентам. Профилактика инфекции.**

##### **Общие меры профилактики**

- Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) пациента с МВ.
- Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями.
- Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с пациентами с МВ:
  - использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа, пульсоксиметра и т.д.
  - использование одноразовых пеленок для осмотра.
  - использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения мер контактной изоляции (*B. ceracia complex*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), и во время кинезитерапии.
  - использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии.
- Контакты между пациентами с МВ должны быть сведены к минимуму.
- Гигиена рук медицинских работников:
  1. Мытье и дезинфекция рук проводится:
    - после снятия перчаток.
    - до и после контакта с пациентом.

- после контакта со:
  - слизистыми пациента.
  - мокротой пациента.
  - предметами, загрязненными мокротой пациента.
  - дыхательным оборудованием, которым пользовался пациент.
- Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре.
- Медицинские работники, непосредственно контактирующие с пациентами, не должны использовать накладные ногти.
- Использование перчаток необходимо при: контакте с пациентами, требующими изоляции, контакте с мокротой или кровью пациента
- Использование одноразовых пеленок, халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой пациента (при дренаже, аспирации, осмотре пациента с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью.
- Гигиена рук пациентов:
  - обработка спиртовыми антисептиками (в нескольких клинических исследованиях показано, что обработка спиртовыми антисептиками удаляет бактерии с рук эффективнее, чем мытье рук с антисептическим мылом). Если есть видимое загрязнение, то используют мыло и антисептик.
  - после пульсоксиметрии.
  - после контакта с медицинским оборудованием.
  - после проведения кинезитерапии.
  - после посещения санузла.
  - после приема врачом.
- Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой пациента, должны утилизироваться согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» как отходы класса Б.

## **Дезинфекция в амбулаторных условиях**

### **Оборудование:**

- Спирометры – внутренние механизмы аппарата не стерилизуются, не дезинфицируются. Обработка турбины или датчика производится в соответствии с

инструкцией изготовителя, обязательно использование одноразовых антибактериальных фильтров, предпочтительны одноразовые загубники или стерилизация многоразовых. У пациентов, подлежащих мерам контактной изоляции, спирометрия должна проводиться на отдельном аппарате. Категория А

- Пульсоксиметры – обработка рук спиртовым антисептиком после использования.
- Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами.
- Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования.
- Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента).
- Обработка фонендоскопа после каждого осмотра пациента.

### **Выявление источника, путей и факторов передачи.**

#### **Врачам-бактериологам и врачам-эпидемиологам:**

- при первичном выявлении у пациента с МВ *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного клона *P. aeruginosa* и *MRSA*, а также при выявлении нового генотипа необходимо проводить эпидемиологическое расследование с целью выявления источника инфекции, факторов передачи, а также контактировавших пациентов с МВ.
- при выявлении источников и факторов инфекции требуется провести дополнительные действия, например, изоляцию госпитализированного пациента с МВ, т.е. источника инфекции, внеплановую профилактическую дезинфекцию больницы, а также микробиологическое обследование контактировавших пациентов.
- для выявления источника инфекции и факторов передачи необходимо собрать эпидемиологический анамнез и провести внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов. При этом исходить из предположения, что штаммы *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*, выделенные от источника инфекции, с объектов внешней среды, являющихся факторами передачи, и от обследуемого пациента с МВ, должны быть идентичными по фенотипическим и генотипическим свойствам.
- бактерии *Bcc* и *Achromobacter spp.* типировать молекулярно-генетическими методами, так как типирование по фенотипическим свойствам имеет низкую дискриминационную способность.

Для оперативного анализа и выявления источника использовать быстрые методы, основанные на ПЦР или другие методы типирования.

- генетическое типирование на данном этапе могут выполнять лаборатории стационаров, использующие в своей практике метод ПЦР.
- при невозможности внутривидового типирования в лаборатории стационара для генотипирования направлять изоляты бактерий в специализированные лаборатории, имеющие оборудование для молекулярного типирования.
- в специализированную лабораторию следует направлять:
  - все изоляты (*Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентные *P. aeruginosa* и *MRSA*), впервые выделенные от каждого пациента;
- по крайней мере, по одному изоляту *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного *P. aeruginosa* и *MRSA* в год от каждого пациента;
- любой изолят, подозрительный на возможную связь со вспышкой или трансмиссией между пациентами;
- граммотрицательные колистинрезистентные микроорганизмы, которые не были идентифицированы окончательно после рутинного анализа или при сомнительных результатах.
- доставка изолятов должна осуществляться максимально быстро с соблюдением мер биологической безопасности, применяемых при упаковке и транспортировке штаммов микроорганизмов согласно санитарным правилам СП 1.2.036095. Штаммы должны сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, о предполагаемых источниках и факторах риска колонизации данным микроорганизмом.
  - на основании данных типирования рекомендуется осуществлять слежение за динамикой распространения среди пациентов МВ клонов, имеющих эпидемическое значение, а также оценить циркуляцию международных эпидемических клонов.

### **Мониторинг антибиотикочувствительности.**

Кроме подтверждения принадлежности штаммов к *Bcc* и *Achromobacter spp.* с помощью MALDI-TOF или молекулярно-генетическим методом и внутривидового типирования в референс-лаборатории должно проводиться также определение антибиотикочувствительности и мониторинг антибиотикорезистентности (таблица 5), молекулярно-генетический мониторинг за популяцией возбудителя - секвенирование возбудителей, исследование микроэволюционных процессов, слежение за изменчивостью возбудителей, а также необходимо создание и ведение

баз данных возбудителей.

В таблице 27 приведены антимикробные препараты, резистентность к которым основных возбудителей хронической инфекции легких у пациентов с МВ является клинически и эпидемиологически значимой и подлежит мониторингу.

**Таблица 27.** Антимикробные препараты, резистентность к которым подлежит мониторингу.

Микро-организм	<i>S.aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Bcc</i>	<i>Achromobacter spp.</i>	<i>S.l</i>
Противомикробный препарат системного действия	бета-лактамы антибактериальные препараты другие бета-лактамы антибактериальные препараты Фторхинолоны Рифампицин** Макролиды Линезолид** Ванкомицин**	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра <sup>1</sup> ) Карбапенемы Фторхинолоны Аминогликозиды Колистиметат натрия	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра <sup>1</sup> ) Карбапенемы Амфениколы Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра <sup>1</sup> ) Карбапенемы Фениколы Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм] Колистиметат натрия	Др ла ан пр (Ш ра сп Ф Ка Ам К [С Тр

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

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

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

## **Организация амбулаторной и стационарной помощи**

- Прием пациентов с МВ не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие пациенты с МВ. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней", Приказом МЗиСР РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» ([http:// legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/](http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/)) и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society.
- Пациенты должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта. Пациенты не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Во время пребывания в стационаре пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом. Пациент с микробиологическим высеvom из мокроты бактерий *Burkholderia ceracia complex*, метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий должен приниматься на амбулаторном приеме в отдельном боксе с отдельным входом, не заходя в центр муковисцидоза (или в МО).
- Пациенты с муковисцидозом не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Пациенты с муковисцидозом должны обеспечиваться одноразовыми лицевыми масками, бахилами. Пациенты с муковисцидозом при нахождении в одном помещении должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек.
- Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами.
- Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов.

2.

3.

•

## **Правила ожидания приема врача в поликлинике**

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

### **Правила нахождения пациентов с МВ в стационаре.**

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

- Боксы для пациентов со стафилококковой и синегнойной инфекцией желательно размещать при планировании отделения в противоположных концах коридора или на разных этажах.
- Все пациенты с муковисцидозом после трансплантации должны находиться в одноместной палате.
- Для пациентов с муковисцидозом с *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должно быть отдельное медицинское оборудование для каждого пациента (индивидуальный спирометр, фонендоскоп, пульсоксиметр, глюкометр, тонометр и т.д.).
- Посещение диагностических процедур пациентов муковисцидозом должно планироваться согласно микрофлоре дыхательного тракта.
- Дезинфекция помещений, оборудования и т.д. проводится согласно Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58) Пациенты, инфицированные *Bcc*, *MRSA*, НТМБ или устойчивыми к ванкомицину\*\* энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом.
- Пациенты с МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате.
- Пациентов обучают кашлять в бумажный платок, в салфетку или одноразовый стакан с крышкой, которые затем утилизируют.
- Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые контейнеры, открывающиеся без касания рук.
- В стационарных условиях пациенты с МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома.
- Обрабатывать руки перед выходом из палаты.
- Избегать контактов с другими пациентами с МВ.

- В общих помещениях держаться от других пациентов на расстоянии не менее 2 метров.
- Использовать лицевую маску.
- Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть осведомлены о правилах изоляции пациентов с МВ.
- Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку/пациенту при госпитализации и размещены на сайте медицинской организации.

### **Инженерный путь решения инфекционного контроля при планировке отделения, вентиляции.**

Планирование отделения проводится согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58 "Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" с изменениями и дополнениями от: 4 марта, 10 июня 2016 г.

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

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

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

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

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

#### Подготовка к очистке

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

### Уход за соединительной трубкой

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

- при загрязнении и изменении цвета пластмассы трубку-воздуховод следует заменить.

### Очистка

- Поместить все детали небулайзера в теплую водопроводную воду с небольшим количеством жидкости для мытья посуды не менее чем на 5 мин;
- Тщательно промыть все детали в проточной воде;
- Для удаления лишней воды встряхнуть детали;

### Дезинфекция

После очистки проводится дезинфекция составных частей небулайзера и использованных принадлежностей (кроме соединительных трубок). Эффективная дезинфекция возможна только если небулайзер был тщательно очищен.

*При использовании маски с резиновыми лентами: резиновые ленты могут подвергаться только очистке (стирке), так как при действии высоких температур, используемых при дезинфекции, они могут быть повреждены.*

### Дезинфекция кипячением

- Поместить все детали в кипящую воду не менее чем на 5 минут. Используется чистая кастрюля и свежая вода с пониженным содержанием кальция.

*Пластик может расплавиться, если он вступит в контакт с горячим дном кастрюли. Поэтому следует убедиться, что в кастрюле достаточно воды.*

### Дезинфекция с помощью стандартного термического дезинфектора для детских бутылочек (не для микроволновой печи)

Для эффективной дезинфекции используется дезинфектор с рабочим циклом не менее 6 минут. Во время дезинфекции, чтобы определить продолжительность процедуры дезинфекции и количество воды, необходимое для этого, необходимо следовать инструкции по эксплуатации дезинфектора, который используется.

Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск

инфицирования. Дезинфекция не завершена, если была прекращена до автоматического выключения дезинфектора, или минимальное время дезинфекции, указанное в инструкции по эксплуатации дезинфектора не истекло. Дезинфектор должен содержаться в чистоте, и его работоспособность следует регулярно контролировать.

#### Дезинфекция с помощью микроволнового дезинфектора

Микроволновые дезинфекторы обеспечивают эффективную дезинфекцию компонентов изделия в стандартной коммерческой микроволновой печи.

Составные части небулайзеров, содержащие металлические компоненты не являются устойчивыми к воздействию микроволн, и, следовательно, они не должны дезинфицироваться в микроволновой печи.

Поместить компоненты изделия в дезинфектор, оставив достаточное пространство между ними, чтобы пар мог надежно проникнуть ко всем поверхностям.

Условия дезинфекции в микроволновой печи:

<b>Мощность в ваттах</b>	<b>Время дезинфекции</b>	<b>Время охлаждения</b>
<i>850–950</i>	<i>4 мин.</i>	<i>2 мин.</i>
<i>600–850</i>	<i>6 мин.</i>	<i>2 мин.</i>

Информация о количестве воды, необходимой для процесса дезинфекции, включена в инструкции по эксплуатации дезинфектора и микроволновой печи.

Компоненты изделия не должны подвергаться воздействию микроволнового излучения, если они не находятся в микроволновом дезинфекторе. Если компоненты изделия подвергаются нагреву в микроволновой печи без защиты дезинфектора, отдельные детали могут быть повреждены.

Нельзя для дезинфекции использовать функцию гриля, так как это тоже может привести к повреждению обрабатываемых частей небулайзера.

Дезинфекция не считается завершенной должным образом, если не соблюдено указанное минимальное время дезинфекции, а также требуемая выходная мощность микроволновой печи. Дезинфектор также должен быть чистым. Регулярно проверяйте работоспособность микроволнового дезинфектора. Для дезинфекции используется только вода, никогда не используются химические вещества.

#### Химическая очистка с дезинфекцией

Очистка и дезинфекция могут быть проведены в рамках одного цикла при помощи химических веществ. С этой целью используется средство дезинфицирующее «Бомикс плюс» («Bomix plus»). Для обеспечения безопасности при обращении с химическими веществами следуйте инструкции по эксплуатации дезинфицирующего средства, в частности прилагаемой

инструкции по технике безопасности.

Приготовьте 2% раствор средства дезинфицирующего «Бомикс плюс» («Bomix plus») путем смешивания 10 мл концентрата с 500 мл водопроводной воды.

- Поместить все детали в приготовленный раствор и оставьте их там на 5 мин.

*Если значительно превысить период применения, то пластмассовые детали могут иметь запах дезинфицирующего средства.*

- Тщательно вымыть все детали в проточной (свежекипяченной или дистиллированной) воде (остатки дезинфицирующего средства могут вызывать аллергические реакции или раздражение слизистой оболочки).

-Утилизировать использованный раствор (разбавленный раствор можно вылить в канализацию).

#### Визуальный контроль

Требуется осмотреть все компоненты изделия после каждой чистки и дезинфекции. Замените неисправные, деформированные или сильно обесцвеченные части.

Влажная среда может способствовать росту бактерий. Поэтому следует удалить все части устройства из кастрюли или дезинфектора после окончания дезинфекции. Необходимо высушить все детали. Риск инфицирования снижается, когда детали полностью высушены.

#### Сушка и хранение

- Поместить все детали на сухую, чистую и впитывающую поверхность для просушки.
- Завернуть небулайзер в чистую салфетку без ворса (например, в чистое кухонное полотенце) и держите его в сухом, защищенном от пыли месте.

Не следует оставлять небулайзер для хранения в ванной комнате.

#### Стерилизация в условиях стационара

При нахождении пациента в стационаре небулайзер и принадлежности могут подвергаться автоклавированию каждые 3-4 дня. Метод стерилизации может быть применен для изделий, которые прошли очистку и дезинфекцию.

#### Подготовка и процедура автоклавирования

Упакуйте все отдельные детали в систему со стерильным барьером согласно DIN EN 11607 (например, в бумажно-пленочную упаковку).

Максимальная температура и время стерилизации: 121 °С, по меньшей мере, в течение 20 мин. или 132 °С / 134 °С, по меньшей мере в течение 3 мин.

#### Хранение

Стерильный небулайзер может храниться в бумажном пакете до 3 суток, в биксе – до 7

суток.

Не следует подвергать стерилизации взрослую и детскую мягкие маски без стабилизатора маски, так как это может привести к потере формы под воздействием высоких температур.

#### Содержание и очистка компрессора

- Очистку разрешается проводить только в том случае, если устройство выключено и сетевая вилка вынута из розетки.
- Существует опасность повреждения устройства из-за проникновения жидкостей.
- Запрещается распылять жидкость на компрессор или сетевой кабель.
- Для очистки наружной поверхности компрессора следует использовать чистую влажную (смоченную дезинфекционным средством) салфетку.

#### Замена фильтра

При стандартных условиях эксплуатации фильтр компрессора требуется заменять через каждые 200 часов работы, но не реже одного раза в год.

Следует регулярно проверять фильтр (после каждой 10-й процедуры). Если он загрязнен (имеет серый или коричневый оттенок) или засорен, его необходимо заменить. Если фильтр стал влажным, его также требуется заменить новым.

#### ***Очищать фильтр и использовать его повторно запрещается!***

Хранить компрессор и принадлежности следует в сухом месте, защищенном от продолжительного действия прямых солнечных лучей. Не рекомендуется хранить компрессор на балконе, в автомобиле, в запыленных и влажных помещениях.

#### Сроки использования небулайзера и компрессора.

- Быстро изнашиваемые комплектующие, такие как небулайзер, мундштук или маска, трубка-воздуховод и фильтр к компрессору подлежат регулярной замене, не реже одного раза в год, а в случае сильного загрязнения, деформации или поломки - немедленно.
- При колонизации антибиотикорезистентной микробной флорой смену небулайзера рекомендуется производить после каждого курса ингаляционной антибактериальной терапии или 1 раз в 2-3 мес. В остальных случаях не реже 2 раз в год.
- Компрессор должен быть ежегодно протестирован специалистами технической поддержки.
- Ожидаемый средний срок службы компрессора ингаляционной системы определяется

согласно эксплуатационной документации.

**Дыхательные тренажеры** используются и обрабатываются аналогично. Дыхательные тренажеры без возможности их дезинфекции не должны использоваться более 1 месяца.

## **Организация обучения и досуга пациентов с муковисцидозом**

### **ДДУ, школы, и другие образовательные учреждения**

- В одной школе могут учиться несколько пациентов МВ, но они не должны обучаться в одном классе. Категория А
- Пациенты МВ не должны находиться в одном помещении (столовая, физкультурный зал) одновременно. Категория В
- Если они находятся в одном помещении, должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. Категория В
- Учителя и медицинские работники должны быть информированы о правилах поведения детей в школе.

### **Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ**

Организация школ для пациентов, совместного отдыха и мероприятий, проведение праздников для пациентов с МВ недопустимы! Школы проводятся для родителей, родственников и их попечителей. Для пациентов возможны школы в системе он-лайн, в виде вебинаров. Пациенты с МВ должны избегать прямого контакта. Необходимо разрабатывать образовательные программы по МВ, не требующие прямого контакта между пациентами: видеозаписи, видеоконференции, образовательные порталы в Интернете [110; 23].

### **Строительство, ремонт, садоводческие работы**

Пациенты с МВ должны избегать мест, где проводятся строительство, ремонт и садоводческие работы, чтобы избежать контакта со спорами *Aspergillus spp.* Пациентам с МВ не следует работать на приусадебных участках с использованием компоста и пр.

### **Организация санаторно-курортного лечения**

Организация спортивных лагерей, летних школ, совместного отдыха для пациентов с МВ недопустима!

При организации санаторно-курортного лечения требования предъявляются аналогично, как при госпитализации (см. Организация амбулаторной и стационарной помощи). При организации санаторно-курортного лечения в один заезд должны быть направлены пациенты с

однотипной микрофлорой. Следует размещать пациентов на отдельных этажах или в разных корпусах, не допускать их контакта при выполнении диагностических и лечебных процедур, в столовой и игровых комнатах.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

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

### Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 28

Критерии оценки качества медико-санитарной помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (коды по МКБ - 10: E84)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале не реже 1 раза в 12 месяцев (у первичных пациентов при установлении диагноза и у пациентов с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы (с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала))	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога или врача-педиатра, прошедшего обучение на тематическом цикле по муковисцидозу), для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии и при наличии белково-энергетической недостаточности	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита и если не был выполнен в предшествующий год	Да/Нет
4	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фарингеальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспирате) не реже 1 раза в 3 месяца	Да/Нет
5	Выполнено определение функции внешнего дыхания пациенту старше 5 лет (если не было выполнено в предшествующие 3 месяца)	Да/Нет
6	Проведена антибактериальная терапия не менее, чем двумя препаратами внутривенно (при тяжелом обострении со стороны дыхательного тракта)	Да/Нет

7	Проводится ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина в виде минимикросфер с кислотоустойчивой оболочкой (при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале менее 200 мкг в г кала при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
---	--	--------

Таблица 29.

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидоз) (коды по МКБ - 10: E84)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес) (у первичных пациентов при установлении диагноза и у пациентов с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы (с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала))	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога или врача-педиатра, прошедшего обучение на тематическом цикле по муковисцидозу), для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии и при наличии белково-энергетической недостаточности	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита и если не был выполнен в предшествующий год	Да/Нет
4	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фарингеальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспирате) (если не было выполнено в предшествующие 3 месяца, либо при наличии дополнительных показаний)	Да/Нет
5	Выполнено определение функции внешнего дыхания пациенту старше 5 лет	Да/Нет
6	Проведена антибактериальная терапия не менее, чем двумя препаратами внутривенно (при тяжелом обострении со стороны дыхательного тракта)	Да/Нет
7	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина в виде минимикросфер с кислотоустойчивой оболочкой при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале (менее 200 мкг в г кала) при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет

### Список литературы

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 205 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)
3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109(5): 893– 899. DOI: 10.1111/apa.15155

4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.]
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капанова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 68 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472\\_block\\_Registre\\_2017%20site.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf) 4
6. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
7. Шагинян И.А., Капанов Н.И., Чернуха М.Ю., Г.В. Алексеева, С.Ю. Семькин, Аветисян Л.Р., Н.Ю. Каширская, Н.В. Пивкина, Г.А. Данилина, А.Б. Батов, Г.П. Бусуек. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2010; № 1: с. 15-20
8. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капанов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia* серасия у больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2012; № 4: с. 93-98
9. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr. Pulmonol* 1998; 25(5):304-8.; Liu L., Coenye T., Burns J.L., Whitby P.W., Stull T.L., LiPuma J.J. Ribosomal \DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylooxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40(4):1210-3.
10. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Тихомиров Е.Е., Прилипов А.Г., Русакова Е.В., Хачиян М.М., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Афанасьева М.В. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99. № 2. С. 102-11110.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111
11. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., А.Г. Прилипов, Е.И. Кондратьева, Припутневич Т.В., Гордеев А.В., Каширская Н.Ю., Н.И. Капанов, И.А. Ильенкова, Красовский С.А., Воронкова Л.Ю., Амелина Е.Л., М.В. Усачева Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского: Науч. журн./ Изд-во: ООО «Педиатрия» Москва, Том 97, №2, 2018 С.77- 86.*
12. Liu J.C. et al. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* 12 (2013) 187–193
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 2012; 7:e36077.
14. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. *Current Fungal Infection Reports* •2014
15. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.:Фармтек, 2017. — 272 с.

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. *Medical Mycology* June 2009, 47 (Special Issue), 387–397
17. Denning D.W., Cadranet J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68
18. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270–277
19. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(2): 86–102.
20. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627–635.
21. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 37: 760—764
22. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevínek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-17
23. Кондратьева Е.И., Шерман В. Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Черняк А. В., Капранов Н. И., Никонова В.С., Шабалова Л.А. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61:6; 77-81 DOI 10.21508/1027-4065-2016-6-77-81
24. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic Fibrosis– related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:443-448
25. Ciucă IM, Pop L, Tămaş L, et al. Cystic fibrosis liver disease—from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:91-95
26. Klotter V, Gunchick C, Siemers E, et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PloS one.* 2017;12:e0178784
27. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;34-51. doi: 10.1002/ppul.21127
28. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001; Aug 56(8):649–55

29. 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
30. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008; 153 (2): 4–14.
31. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis:  $\Delta F508$  mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 54-61.
32. Симанова Т. В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: автореф.... канд. мед.наук. М., 2009-28с.
33. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: автореф. дис... канд. мед.наук. М., 2012
34. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: автореф. дис. ...канд. мед.наук. М., 2005
35. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: автореф. дис....канд. мед.наук. Тула, 2009
36. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K., et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2005; 90(3): 1888-1896
37. Ашерова И.К., 2006, Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом *Педиатрия.* 2008.-N 5.-С.36-41
38. A. R. Smyth, S.C. Bell, S.Bojcin, M.Bryon, A. Duff, P.A. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines *J Cyst Fibrosis.* 2014. v.13. S23–S42.
39. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 Suppl 3:S225–64
40. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999 116: 639–646
41. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.* 2000 Sep;16(3):464-71
42. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. Et al. ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report (year 2017) version 1.2019. Available at [www.ecfs.eu/ecfs-patient-registry](http://www.ecfs.eu/ecfs-patient-registry)
43. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S50-S61
44. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Ramsey BW, et al. Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013;34:232-238.
45. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61:11-17

46. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *ClinRadiol.* 2002;57:365-370, Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Rev Clin Med* 2018; Vol 5 (No 4) Published by: Mashhad University of Medical Sciences (<http://rcm.mums.ac.ir>) 149 Kianifar HR et al. *Dis Child.* 1995;72:281-284
47. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J CystFibros.* 2008;7:215-221
48. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S100-7. Epub 2004 Dec 24
49. Brunt, M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. / M.E. Brunt // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 241-246
50. Moran A, Brunzell C, Cohen RC. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *DiabetesCare.* 2010;33(12):2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768
51. Gordon C M, Leonard M B, Zemel B S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health;* 2014; vol. 17, № 2, 219-224
52. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD001402
53. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Куцев С.И. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона. *Медицинский Совет.* 2017;(18):124-128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>
54. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. *Медицинская генетика.* 2013; 11: 24–29.
55. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Feb;49(2):106-17
56. Mattar A. C. V. et al. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis.* 2014;13(5):528-533
57. Hug M.J., Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis *J Cyst Fibros* 2004 ; 3 (Suppl. 2) : 157-158.
58. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A., Tümmler B., and al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data *Thorax* 2010 ; 65 : 594-599
59. Sosnay P.R., White T.B, Farrell P.M., Ren C.L., Derichs N., Howenstine M.S., Nick J.A., De Boeck K. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr* 2017;181S:S52-7). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068>
60. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>, <http://seqdb.med-gen.ru>, <https://cfr2.org>
61. S. Richards, N. Aziz, S. Bale, D. Bick, S. Das, J. Gastier-Foster, W. W. Grody, M. Hegde, E. Lyon, E. Spector, K. Voelkerding, H.L. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards

and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Genetics in medicine. Volume 17. | Number 5. 2015. P.405-424. doi:10.1038/gim.2015.30., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>

62. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77

63. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

64. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Williams J, Ramsey BW. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis *J Cyst Fibros.* 2007 Apr;6(2):117-23

65. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 Jul;12(4):309-17

66. D'Souza HA, Baron EJ. BBL CHROMagar Staph aureus is superior to mannitol salt for detection of *Staphylococcus aureus* in complex mixed infections. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 806-808

67. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>

68. Страчунский Л.С (ред.) Методические рекомендации для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*». КММАХ; 2000;2(2):93-109

69. Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K, et al. Improved cultural detection of *Burkholderia cepacia* from sputum in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2001;54:803-5

70. UK Standards for Microbiology Investigations Identification of *Pseudomonas* species and other Non Glucose Fermenters *Bacteriology – Identification.* ID 17. Issue no: 3. Issue date: 13.04.15. Page: 2-41  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/422699/ID\\_17i3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf)

71. Manual of clinical microbiology — 11th edition / editors in chief, James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller; volume editors, Karen C. Carroll [and 4 others]. – 2015 p.774

72. Gilligan, P. H., D. L. Kiska, and M. D. Appleman. 2006. Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C. c. 10-19

73. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, Marshall SA, Jones RN. 2001. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 39:257–260

74. Marley EF, Mohla C, Campos JM. 1995. Evaluation of E-Test for determination of antimicrobial MICs for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 33:3191–3193

75. Di Bonaventura G, Ricci E, Della Loggia N, Catamo G, Piccolomini R. 1998. Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with long-term bladder catheterization. *J Clin Microbiol* 36:824–826

76. Zebouh M, Thomas C, Honderlick P, Lemee L, Segonds C, Wallet F, Husson M-O. Direct antimicrobial susceptibility testing method for analysis of sputum collected from patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 238-243
77. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-4485
78. Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 1:59–71
79. Hogardt M, Ulrich J, Riehn-Kopp H, Tummler B. EuroCare quality assessment of diagnostic microbiology of cystic fibrosis isolates. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3435-3438
80. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с.
81. [https://eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/guidance\\_documents/](https://eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/) EuropeanCommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам
82. <https://clsi.org/> Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов
83. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение А3), Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза
84. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с
85. Patterson TF Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub2016 Jun 29
86. A.J. Ullmann et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
87. Chabann MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013; 27: 387-95
88. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008; 73: 1365-9
89. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. The 8 th edition [https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL\\_edited.pdf](https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf) (8.7 Pseudo-Bartter's syndrome <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/8.pdf>)
90. Stuart B. Mushlin, MD, Harry L. Greene, II MD Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach, 3 edition Elsevier Health Sciences, 2009;768p.

[https://books.google.ru/books?id=kdBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=kdBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)

91. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, HolmesWalker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2014;19:185–92. <https://doi.org/10.1111/resp.12227>
92. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>
93. Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:799–811. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.119064679>, 80
94. Boudreau V, Reynaud Q, Rabasa-Lhoret R. What is the Real Usefulness of Glycated Hemoglobin Levels for Diabetes Screening in Patients With Cystic Fibrosis? *Can J Diabetes*. 2019 Feb;43(1):1-2
95. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, Engelhardt JF, Ode KL. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):974-980
96. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. Et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):0000–0000 [jcem.endojournals.org](http://jcem.endojournals.org)
97. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-112
98. Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Штаут М.И., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Адян Т.А., Каширская Н.Ю., Поляков А.В., Черных В.Б. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т.19. №2. С.41-49. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39
99. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Штаут М.И., Адян Т.А., Поляков А.В., Черных В.Б. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом // *Генетика*. 2019 б. Т.55. №12. С1481–6. doi: 10.1134/S0016675819120105. (SCOPUS, WoS)
100. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017. Т.18. №4. С.69–76. doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76
101. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2018. Male infertility - Limited update 2018. 46 pp. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>

102. Leifke E., Friemert M., Heilmann M., Puvogel N., Smaczny C., vonzur Muhlen A., Brabant G. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:551–557. doi: 10.1530/eje.0.1480551
103. Blackman S. M., Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatric Clinics of North America* 2016; 63(4): 699–708. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.009
104. Yoon J.C., Casella J.L., Litvin M., Dobs A.S. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct; 18 Suppl 2: S105-S110. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.007
105. Baatallah N, Bitam S, Martin N, Servel N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat*. 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547
106. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, Zhang VW, Wang GL, Wang J, Wong LJ. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. *Genet Med*. 2012 Oct;14(10):877-82. doi: 10.1038/gim.2012.58. Epub 2012 May 17. PMID: 22595940
107. Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, Redman JB, Sun W, Strom CM . Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. *J Mol Diagn* 2009;11:253–256
108. RRechitsky S, Strom C, Verlinsky O, Amet T, Ivakhnenko V, Kukharenko V, Kuliev A, Verlinsky Y. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. *J Assist Reprod Genet*. 1998 May;15(5):253-7. doi: 10.1023/a:1022532108472. PMID: 9604756; PMCID: PMC3454764
109. Hantash FM, Redman JB, Goos D, Kammesheidt A, McGinniss MJ, Sun W, Strom CM. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Mol Diagn*. 2007 Sep;9(4):556-60. doi: 10.2353/jmoldx.2007.060141. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690208; PMCID: PMC1975096
110. Hantash FM, Redman JB, Starn K, Anderson B, Buller A, McGinniss MJ, Quan F, Peng M, Sun W, Strom CM. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. *Hum Genet*. 2006 Mar;119(1-2):126-36. doi: 10.1007/s00439-005-0082-0. Epub 2005 Dec 17. Erratum in: *Hum Genet*. 2006 Apr;119(3):352. PMID: 16362824
111. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis*. 2013;1(e27112) DOI: 10.4161/rdis.27112
112. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. Su J., Vries R.R.G., Beekman J.M., Clevers H. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J Vis Exp*. 2017;120 :55159. DOI: 10.3791/55159
113. Dekkers J.F. Berkers G., Kruisselbrink E., Vonk A., de Jonge H.R., Janssens H.M., Bronsveld I., van de Graaf E.A., Nieuwenhuis E.E.S., Houwen R.H.J., Vlegaar F.P., Escher J.C., de Rijke Y.B., Majoor C.J., Heijerman H.G.M., de Winter-de Groot K.M., Clevers H., van der Ent C.K., Beekman J.M. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2016; 8(344):344ra384. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278

114. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S., Silva I.A.L., Statia M., Kruisselbrink E., Suen S.W.F., Dekkers J.F., Vleggaar F.P., Houwen R.H.J., Mullenders J., Boj S.F., Vries R., Amaral M.D., de Boeck K., van der Ent C.K., Beekman J.M. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. STAR Protoc. 2020 Jun 19; 1(1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.10001
115. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 19;13:2405-2412
116. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Marck-van der Wilt REP, Dijkema JS, Vanderschuren MM, Houwen RHJ, Heijerman HGM, van de Graaf EA, Elias SG, Majoor CJ, Koppelman GH, Roukema J, Bakker M, Janssens HM, van der Meer R, Vries RGJ, Clevers HC, de Jonge HR, Beekman JM, van der Ent CK. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. Cell Rep. 2019 Feb 12;26(7):1701-1708.e3
117. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 2;8(8):CD010966
118. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Зодьбинова А.Э., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Каширская Н.Ю., Мелконян Г.Г., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. Сибирское медицинское обозрение. 2019; N 2.:С.60-69
119. Magdalena Kołodziej, Michael J. de Veer, Marian Cholewa, Gary F. Egan, and Bruce R. Thompson Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. Respir Res. 2017; 18: 96 Published online 2017 May 17. doi: 10.1186/s12931-017-0578-x
120. Leutz-Shmidt P, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Biederer J, Kauczor HU, Puderbach MU, Mall MA, Wielputz MO, Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. Radiologe. 2019 Dec.59 (Suppl 1): 10-20
121. Carter J M, Johnson BT, Patel A, Palacios E, Rodriguez KH. Lund-Mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? The Ochsner Journal. 2014; 14: 184-7
122. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. JBrasPneumol 2015; 41(1): 65-76
123. Детская хирургия.Национальное руководство.под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф.-ГЭОТАР - Медиа.- 2009.- стр. 328-331
124. De Backer AI, De Schepper AM, Deprettere A, Van Reempts P, Vaneerdeweg W. Radiographic manifestations of intestinal obstruction in the newborn. JBR-BTR. 1999 Aug;82(4):159-66
125. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros 2011;10(2):S16-23
126. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. CysticFibrosisTrust: Bromley; 2007.
127. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации, 2-е издание, дополненное. Москва, 2015 г
128. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W1, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkinson T; British

Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults Thorax. 2015 Jun;70 Suppl 1:i1-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865

129. Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and , on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1; 199(3): e5–e23

130. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, Roeb E, Sadler MD, Friedrich-Rust M, Karlas T, Kitson MT, deBruyn JCC. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. J Can Assoc Gastroenterol. 2019 May;2(2):71-80

131. Jungwirth A., Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol. 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048

132. Snežana Živanović, Ljiljana Šaranac, Gordana Kostić The case of pseudo-Bartter's syndrome: an atypical presentation of cystic fibrosis Facta universitatis Series: Medicine and Biology Vol.15, No 1, 2008, pp. 33 - 36 UC 616-056.7-053.2

133. Franco LP, Moreira Camargos PA, Maria Gonçalves Becker HM, Eustáquio Santos RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis Guimarães Braz J Otorhinolaryngol.2009; 75(6):806-13

134. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белавина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции и собственный опыт 2018;26(4):17-25

135. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. Immunol Allergy Clin North Am. 2020 May;40(2):371-383

136. Mohamad R. Chaaban, M.D., Alexandra Kejner, M.D., Steven M. Rowe, M.D., and Bradford A. Woodworth, M.D. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review. Am J Rhinol Allergy. 2013 Sep-Oct; 27(5): 387–39538-42

137. Hug MJ, Derichs N, Bronsveld I, Clancy JP. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. Methods Mol Biol. 2011;741:87-107. DOI: 10.1007/978-1-61779-117-8\_7

138. Dominique D, Zommer-van Ommen, Eyleen de Poel, Evelin Krusselbrink, Hugo Oppelar, Annelote M Vonk, Hettie M Janssens, Cornelis K vander Ent, Marne C Hagemeyer, Jeffrey M Beekman Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Channel Activity. 2018 May;17(3):316-324

139. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J. Pediat. Surg. 2012; 47: 72—81

140. Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002

141. Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Servidoni MFCP, Lomazi EA. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Nov-Dec;96(6):732-740
142. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Jan 2;78(1):38-43
143. Alattar Z, Thornley C, Behbahaninia M, Sisley A. Proximal small bowel obstruction in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Surg Case Rep*. 2019 Sep 13;5(1):143
144. Abicht T, Jones C, Coyan G, Stites S, Moncure M. A technique for the surgical treatment of distal intestinal obstructive syndrome by hand-assisted laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 Jun;22(3):e142-3
145. Luciana M.N. Martins a, Paulo A.M. Camargos, Helena M.G. Becker, Celso G. Becker, Roberto E.S. Guimaraes. Hearing loss in cystic fibrosis//*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2010 – 74: 469–473; 3.
146. Care of children with cystic fibrosis. ENT complications. Royal Brompton and Harefield, 2017. [http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/;](http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/)
147. Kathryn L Kreicher , Michael J Bauschard , Clarice S Clemmens, Concetta Maria Riva, Ted A Meyer 5 Audiometric Assessment of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis *J Cyst Fibros* 2018 May;17(3):383-390
148. Хирургические болезни недоношенных детей. Национальное руководство: под ред. Козлова Ю. АК., Новожилова В.А., Разумовский А.Ю.: ГЭОТАР- Медиа.- 2019.- стр. 329-393
149. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 6;9:CD001127
150. Casale M, Vella P, Moffa A, Oliveto G, Sabatino L, Grimaldi V, Ferrara P, Salvinelli F. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Jun;85:22-6.
151. Wark P, McDonald VM Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Sep 27;9:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
152. Nevitt Sj, Thornton J, Murray Cs, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 9;2:CD008649
153. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол\*\* (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*, том 29, №4, 2019, стр.436-442
154. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmüller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jun;31(6):431-5
155. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992 May;13(1):34-7
156. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD012102

157. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003428
158. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010 ;65 (4) : 286-291.
159. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10) :853-859.
160. M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(1):29-34.
161. P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802–808.
162. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA0, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Nov;54 Suppl 3:S27-S45
163. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. in: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2009, Consensus document on antibiotic treatment for cystic fibrosis. Published: May 2009
164. Solis, A., Brown, D., Hughes, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Ped Pulmonology.* 2003; 36: 189–95
165. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, Chin MJ, Marshall BC Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Jun;50(6):552-9. doi: 10.1002/ppul.23132. Epub 2015 Jan 5
166. Mark T Jennings, Michael P Boyle, David Weaver, Karen A Callahan, and Elliott C Dasenbrook Eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 223. doi: 10.1186/1745-6215-15-223
167. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm Med.* 2018 Jan 25;18(1):20. doi: 10.1186/s12890-018-0588-6
168. Maiz, L., Canton, R., Mir, N. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Ped Pulmonology.* 1998; 26: 287–9
169. Weathers, L., Riggs, D., Santeiro, M. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [letter]. *Ped Infect Dis J.* 1990; 9
170. Jennings MJ, Boyle MP, Bucur C, Konstan MW, Dasenbrook EC. Pharmacokinetics and safety of inhaled vancomycin in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:320
171. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1: 238–43
172. De Groot R, Hack BD, Weber A, et al. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 73–8

173. De Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 13: 228–53
174. Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, et al. Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest.* 1987; 92: 844–8
175. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, et al. Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 142–5
176. Государственный Реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
177. Mitchell JP. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):1054-5
178. Physiotherapy for People with Cystic Fibrosis: from Infant to Adult. 7th edition 2019  
[https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF\\_Blue%20Booklet\\_7th%20edition%202019.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF_Blue%20Booklet_7th%20edition%202019.pdf).
179. L. Loader, O. Sewell, S. Gammie Survey of home infusion care in England. *Am. J. Health Syst. Pharm;* 2000;57(8):763-766
180. Poole S. M. Intravenous push medications in the home / S. M. Poole, A. Nowobilski-Vasilios, F. Free // *J. Intraven. Nurs.* – 1999. – Vol. 22, № 4. – P. 209-215
181. Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. «Пульмонология» 2001г., № 3, стр. 27-31
182. Блистинова З.А. Клиническое значение стационарозамещающих технологий при лечении реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом. Автореферат дисс. ...канд.мед.наук 2002 – 26с.
183. Boyle MP. Persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication protocol (PMEP). *Clinicaltrials.gov*. NLM identifier: NCT01594827. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2012 [accessed 2014 Jan 20]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01594827>
184. James F. Chmiel, Timothy R. Aksamit, Sanjay H. Chotirmall, Elliott C. Dasenbrook, J. Stuart Elborn, John J. LiPuma, Sarath C. Ranganathan, Valerie J. Waters, and Felix A. Ratjen Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Sep; 11(7): 1120–1129,
185. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012 Dec; 11(6):461-79
186. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, Pruccoli G, Scolfaro C, Bignamini E. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of Available Data. *Front Pediatr.* 2020 May 5;8:173
187. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ceftolozane-tazobactam\\_Rationale\\_1.0\\_20200515\\_v1.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftolozane-tazobactam_Rationale_1.0_20200515_v1.pdf)
188. R. Morton, S. Doe, W. Banya, N. J. Simmond. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study/ *Jornal Cystic Fibrosis Vol 16 Suppl 1 (2017) S 55.*

189. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54
190. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 30;3:CD001021
191. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018 [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30087](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30087)
192. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 18;4:CD009876
193. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 13;6:CD013079
194. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of *cepacia* syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep;7(5):409-11
195. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1206–12
196. Etherington C, Peckham DG, Conway SP, et al. *Burkholderia cepacia* complex infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? *J. Cyst. Fibrosis*. 2003; 2: 220–1
197. Grimwood K, Kidd TJ, Tweed M. Successful treatment of *cepacia* syndrome. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4): 291-293. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.002
198. Красовский С.А., Бутюгина И.Н., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Грачева О.Ю. Совместное внутривенное применение двух бета-лактамовых антибиотиков в составе комплексной антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов: 89.
199. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmelioid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):99-110
200. Colin E. Swenson and Ruxana T. Sadikot *Achromobacter* Respiratory Infections *Annals ATS* Volume 12 Number 2| February 2015 P252-258
201. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, Chiron R, Marchandin H. Impact of High Diversity of *Achromobacter* Populations within Cystic Fibrosis Sputum Samples on Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2016 Dec 28;55(1):206-215
202. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, Høiby N, Jensen-Fangel S, Olesen HV, Skov M, Lemming LE, Pressler T, Johansen HK, Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Dec;12(6):638-43
203. B. D. Edwards, J. Greysen-Wong, R. Somayaji, B. Waddell, F. J. Whelan, D. G. Storey, H. R. Rabin, M. G. Surette, and M. D. Parkins, Betty A. Forbes Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study *J Clin Microbiol*. 2017 Jul; 55(7): 2074–2085

204. CLSI. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Aerobic Actinomycetes: Approved Standards, Second Edition. M24-2, Vol. 26, No.23, 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA
205. Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, Michael R Loebinger, Heather Milburn, Mark Nightingale, Peter Ormerod, Delane Shingadia, David Smith, Nuala Whitehead, Robert Wilson, R Andres Floto British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) *Thorax* Nov 2017, 72 (Suppl 2) ii1-ii64; DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
206. R.A. Floto, K.N. Olivier, L. Saiman, C.L. Daley, J-L. Herrmann, J.A. Nick, P. G. Noone, D.Bilton, P.Corris, R.L. Gibson, S.E. Hempstead, K.Koetz, K.A. Sabadosa, I.Sermet-Gaudelus, A.R.Smyth, J. van Ingen, R. J. Wallace, K. L. Winthrop, B. C..Marshall, C.S. Haworth. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis December 2015 *Thorax* 71(Suppl 1):i1-i22 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360
207. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32с. Редактор перевода Н.Ю.Каширская. ISBN 978-5-9906416-6-2
208. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с.
209. Bange FC, Böttger EC. Improved decontamination method for recovering mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 и 21:546–8
210. Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massillense infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012:186:917–25
211. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of Mycobacterium abscessus. *J Antimicrob Chemother* 2014:69:1559–63
212. Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in Mycobacterium abscessus. *Antimicrob Agents Chemother* 2014:58:3828–36
213. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 и 175:367–416
214. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004:38:1538–44
215. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 и 174:928–34
216. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. *Thorax* 2008 и 63:627–34

217. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;594–8., 21
218. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:983–9
219. Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus—negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–2
220. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria.I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–34
221. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014 ;11:36–44
222. Schwiesow JN, Iseman MD, Peloquin CA. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections. *Pharmacotherapy* 2008;28:1076–80
223. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007;23:545–52
224. *Field SK, Cowie RL. Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. Chest* 2003;124:1482–6
225. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Сулова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатъева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Клишко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии – 2018, Т 10, № 2*
226. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr*. 2010;2010:376287. doi: 10.1155/2010/376287
227. Hayes D, Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1145–8
228. Elphick HE, Southern KW Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 8; 11: CD002204
229. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens*. 2020 Aug 31;9(9):716
230. Ibrahim Ahmed Janahi, Abdul Rehman, and Amal Rashid Al-Naimi Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82, Jitendra Sisodia; Tushar Bajaj Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/>
231. [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/otvet-farmakologov.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/otvet-farmakologov.pdf)
232. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/fibrosing-colonopathy>: Thomas F.Burks, Глава 10.08.3.2.3 Pancreatic enzyme preparations

233. Somaraju, U.R. and Solis-Moya, A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD008227
234. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 1315-25
235. Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme re-placement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut* 1990;31:1324-1328
236. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S70-S78
237. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview / *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(1):S3
238. Calvo-Lerma J, Martinez-Jimenez CP, Lázaro Ramos J-P, et al. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an mHealth tool (MyCyFAPP). *BMJ Open* 2017;7:e014931. doi:10.1136/bmjopen-2016-014931
239. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros.* 2017 Jul;16(4):510-518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
240. J. Calvo-Lerma, V. Fornés-Ferrer, A. Heredia, A. Andrés J. In Vitro Digestion of Lipids in Real Foods: Influence of Lipid Organization Within the Food Matrix and Interactions with Nonlipid Components / *J Food Sci.* 2018 Oct;83(10):2629-2637
241. Кондратьева Е. И., Орлов А. В., Максимычева Т. Ю., Никитина М. И., Пашкевич А. А. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // *Педиатрия.* 2018. № 97 (6). С. 116–124
242. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П. Анализ разных подходов к назначению ферментов при хронической панкреатической недостаточности // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2017».* 2017. № 1. С. 84
243. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ // *Тезисы. 24-й конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ.* 2017. С. 84
244. Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ / *Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область).* С. 40–42
245. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первый опыт расчета дозы панкреатина на фактическое содержание жира в пище с использованием программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и

ферментной терапии». // Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область). С. 42–44

246. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34:292-295. doi: 10.2337/dc10-1604

247. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):174-8. doi: 10.1016/j.jcf.2008.12.001

248. van der Feen, C., van der Doef, H.P., van der Ent, C.K., and Houwen, R.H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016; 15: 834–838 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>

249. Cheng K, Ashby D, Smyth RL, Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)

250. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9:CD000222

251. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>

252. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>

253. E. Zhekaite, E. Kondratyeva, N. Penkova, V. Chikunov, L. Klimov, S. Dolbnya, A. Voronkova, V. Sherman, Y. Melyanovskaya, N. Dzhumaeva. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *Journal of Cystic Fibrosis* 20S1 (2021) S34.

254. 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*

255. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская, Е.А. Рославцева, Ю.В. Горинова, С.А. Красовский, Л.Р. Селимзянова Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12. – №. 5

256. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 14;(3):CD002010

257. Ward LM., Konjil VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int.*, 2016 Jul;27(7):2147-2179. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9

258. R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia G Scadding Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006394

259. W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists *Rhinol Suppl.* 2012 Mar (23): 17298
260. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 22;(6):CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4
261. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2019 Jan;155(1):202-214. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.025. Epub 2018 Aug 2
262. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Jul;17(4):220-5. doi: 10.1097/MCP.0b013e328345e1f8
263. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics.* 2018 Mar-Apr;38(2):624-641. doi: 10.1148/rg.2018170122
264. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A., Rosenblatt, R.L., Quittell, L., Marshall, B.C. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 298–306
265. Flume, P.A., Yankaskas, J.R., Ebeling, M., Hulsey, T., and Clark, L.L. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 729–738 <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
266. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):540-77
267. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Consensus conference. *Chest.* 1999 Aug;116(2):521-34. DOI: 10.1378/chest.116.2.521
268. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, Faro A, Albright J, Benden C, Blair S, Dellon EP, Gochenour D, Michelson P, Moshiree B, Neuringer I, Riedy C, Schindler T, Singer LG, Young D, Vignola L, Zukosky J, Simon RH. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020 Feb 27. pii: S1569-1993(20)30064-3. doi:0.1016/j.jcf.2020.02.015. [Epub ahead of print]
269. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 72—81
270. Shinohara T., Tsuda M., Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediatr. Int.* 2007; 49: 641—4
271. Parikh NS, Ahlawat R. Meconium Ileus. [Updated 2020 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/>
272. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2
273. Abigail L. Schauble, PharmD, Elizabeth K. Bisaccia, PharmD, Grace Lee, MD, and Samya Z. Nasr, MD N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 Sep-Oct; 24(5): 390–397

274. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8:CD012798
275. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4
276. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547
277. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 4;7:CD001915
278. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, Black P, Brown P, Cairns A, Davis SD, Graff GR, Kerby GS, Orenstein D, Buckingham R, Ramsey BW; OPTIMIZE Study Group. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1177-1187
279. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, Somayaji R, Heltshe SL. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):430-437
280. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002203
281. Alexander L Pukhalsky, Galina V Shmarina, Nikolai I Kapranov, Svetlana N Kokarovtseva, Daria Pukhalskaya, and Natalia J Kashirskaja. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm*. 2004 Apr; 13(2): 111–117
282. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. *Ped Pulmonol*. 2002; Suppl 24: 164. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr*. 2007; 151: 249-54.
283. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. *Ped. Pulmonol*. 2004; Suppl. 27: 322.
284. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 9;9:CD001505
285. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet*. 2006; 368: 1745-7.].
286. Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2001; 3: 46-50.].

287. Roslavtseva E, Simonova O, Lokhmatov M, Gordeeva I Lactase activity in small intestinal biopsies in children with CF (continued) *J Cystic Fibrosis* 2018 Vol 17 Suppl 3 (June 2018) P. 108
288. Руководство по клиническому питанию под редакцией В.М. Луфта, изд. 3-е переработанное, Арт-Экспресс СПб: 2016г.,409с
289. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>)
290. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. – С. 70-71
291. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis*. 2002 (1): 51–75.
292. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Шубина Ю.Ф., Будзинский Р.М. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*, 2020, № 2, с 56-60
293. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Портнов Н. М., Ильенкова Н. А., Пырьева Е. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» // *Вопросы детской диетологии*. 2016. Т. 14, № 6. С. 5–12
294. 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
295. Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н., Одинаева Н. Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации *Сибирское медицинское обозрение*. 2019. № 4. С. 67–73
296. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, Gartner S, Garzón G, Girón R, de Gracia J, Lago J, Lama R, Martínez MT, Moreno A, Oliveira C, Pérez Frías J, Solé A, Salcedo A. [Cystic fibrosis: consensus on the treatment of pneumothorax and massive hemoptysis and on the indications for lung transplantation]. [Article in Spanish] *Arch Bronconeumol*. 2000 Jul-Aug;36(7):411-6. DOI: 10.1016/s0300-2896(15)30141-1
297. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients/ D.L. Hamilos // In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanez, eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – С. 48–66 doi: 10.1183/2312508X.10009616
298. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 566-72
299. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007; 117: 475-9
300. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(10):814-22

301. Boczar M, Sawicka E, Zybert K., Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med.* 2015 Jan-Mar;19(1):32-40
302. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* / R. Yusem, L. Edwards, A. Dipchand [et al.]. - Текст : электронный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* – 2016. – Vol. 35. – № 11. – P. 1170-1184.
303. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В, Штаут М.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Черных В.Б. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // *Альманах клинической медицины.* 2019а. Т.47. №1. С.26-37. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-001
304. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32. Epub 2007 Nov 19
305. Pastro LDM, Lemos M, Fernandes FLA et al. Longitudinal study of lung function in pregnant women: Influence of parity and smoking. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 Oct; 72(10):595-599
306. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest.* 2000 Jul;118(1):85-9
307. Cheng EY, Goss CH, McKone EF. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros.* 2006 May; 5(2):85-91
308. Odegaard I, Straydensen B, Hallberg K, et al. Prevalence and outcome of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(8):693–7
309. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Downer VS, Fliege J, Hazle LA, Jain M, Marshall BC, O'Malley C, Pattee SR, Potter-Bynoe G, Reid S, Robinson KA, Sabadosa KA, Schmidt HJ, Tullis E, Webber J, Weber DJ. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Aug;35 Suppl 1:S1-S67. Epub 2014 Jul 1. PMID: 25025126  
<https://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/676882.pdf?refreqid=excelsior%3Ad2f3103ceec1d05c5a38a3b37dbf6f05>
310. Malfroot A., Adam G., Ciofu O., Döring G. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2005; 4(2):77-87
311. Методические указания 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», части 9.6.5. Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких. – Москва, 2002, – 44 с.
312. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание) Выпуск XVII. Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова В.В.. М.: ООО Видокс, 2016: 745-768
313. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2015. 2(25): 1-19

314. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под редакцией М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, 2-е изд. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.
315. Ежлова Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации / Е.Б. Ежлова и др. // Вакцинация. – 2011; 2:36-47
316. Pneumococcal// GreenBook. – 2013; 25 (5): 295 – 314
317. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R., Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR – 2015; 64 (34): 944 – 947
318. Burgess L., Southern K. W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 5;(8):CD008865
319. Костинов М.П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей / Под редакцией М.П. Костинова. – М.: Арт студия «Созвездие», 2013. – 112 с,
320. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2004;6 (19):24–27
321. Ong E. L. Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis //BMJ: British Medical Journal. – 1991;303 (7):6557-6802
322. Gross P. A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years //Vaccine. – 1996; 14(13):1280-1284
323. Poonam Dharmaraj, Rosalind L Smyth Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 6;2014(3):CD001753
324. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации 3.3.1.0001 – 10//, М.: - 2010, с. 10
325. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper, weekly epidemiological record // WHO – 2013, 39 (88): 413 – 428
326. Cerquetti M., Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae* //Human vaccines & immunotherapeutics. – 2016. – С. 1-5
327. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги Международного совещания Экспертного Совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E) // Вопросы современной педиатрии, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12, // Вопросы современной педиатрии, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12
328. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей (изд. 2-е, дополненное). Методические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, Н.И. Брико, М.П. Костинов, И.С. Королёва, Г.В. Белошицкий // М.: –Педиатр. – 2019. – 36 с.
329. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции / клинические рекомендации // А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит,

- М.К. Бехтерева, Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, В.В. Кудрявцев, А.В. Горелов, А.Т. Подколзин, М.П. Костинов. – М.: 2017. – 24 с.
330. Баранов А. А. и др. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // М. – 2016. – 16 С.
331. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2017 Jun;37(6):755-769
332. Bedossa, P., Poynard, T., and The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24: 289–293
333. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Эксп. клин. гастроэнтерол*. 2008;2: 40–9
334. C. Lemaitre, S. Dominique, E. Billoud, M. Eliezer, H. Montialoux, M. Quillard, G. Riachi, E. Koning, H. Morisse-Pradier, G. Savoye, C. Savoye-Collet, and O. Gorla Relevance of 3D Cholangiography and Transient Elastography to Assess Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease? *Can Respir J*. 2016; 2016: 4592702
335. Christine K. Lee, Paul D. Mitchell, Roshan Raza, Sarah Harney, Shanna M. Wiggins, and Maureen M. Jonas Validation of Transient Elastography Cut-points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children’s Hospital Experience *J Pediatr*. 2018 Jul; 198: 84–89.e2
336. Habib A., Bond W. M., Neuman D. M. Long-term management of cirrhosis: appropriate supportive care is both critical and difficult // *Postgrad. Med.* — 2001. — Vol. 109, № 3. — P. 101—113
337. Клинические рекомендации. Остеопороз. под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

### **Состав рабочей группы:**

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

**Намазова-Баранова Л.С.** - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

**Куцев С.И.** - чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

**Авдеев С. Н.** — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России

**Полевиченко Е.В.** – д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России

**Белевский А.С.** - д.м.н., проф., Президент МОО «Российское Респираторное Общество» главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Кондратьева Е.И.** - д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, Руководитель центра муковисцидоза «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ, эксперт комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

**Симонова О.И.** - д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель кабинета муковисцидоза Морозовской ДГКБ №1

**Каширская Н.Ю.** - д.м.н, проф., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, член рабочих групп экспертов по неонатальному скринингу и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

**Шерман В.Д.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза и доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, член рабочей группы экспертов по неонатальному скринингу Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

**Воронкова А.Ю.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

**Амелина Е.Л.** - к.м.н. заведующая лабораторией муковисцидоза, ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ.

**Гембицкая Т.Е.** - д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России.

**Красовский С.А.** - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России.

**Черменский А.Г.** – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России

**Степаненко Т. А.** - к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением №2, Санкт-Петербургское ГБУЗ ‘‘ Городская многопрофильная больница № 2’’

**Селимзянова Л.Р.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Вишнева Е.А.** - д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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

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

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

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

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

**Одинаева Н.Д.** - профессор, д.м.н., директор ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», главный педиатр Московской области

**Максимычева Т.Ю.** – старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

**Орлов А.В.** – к.м.н., зав. отделением пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ, ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»

**Семыкин С. Ю.** - к.м.н., заведующий отделением педиатрии, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

**Чернуха М. Ю.** - д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи " Минздрава России

**Шагинян И. А.** – профессор, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

**Аветисян Л. Р.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

**Шумкова Г.Л.** - научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

**Крылова Н.А.** - научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

**Дронов И. А.** - к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

**Костылева М. Н.** - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ РДКБ

**Желенина Л.А.** – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

**Климко Н.Н.** – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

**Борзова Ю. В.** – к.м.н., заведующая микологической клиникой, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

**Васильева Н. В.** – д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Зав. кафедрой медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

**Богомолва Т. С.** – к.б.н., заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

**Сперанская А. А.** - д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

**Баранова И.А.** - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

**Фурман Е.Г** - член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е. А. Вагнера

**Шадрина В.В.** - доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е. А. Вагнера (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

**Щапов Н. Ф.**, заведующий отделением хирургии новорожденных Неонатологического стационара ГБУЗ МО "Московский областной центра охраны материнства и детства", врач-детский хирург, кандидат медицинских наук.

**Петрова Н.В.** - д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

**Пашков И. В.** – к.м.н., зав 3 хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова»

**Цирульникова О. М.** – д.м.н., профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова

**Поляков Д. П.** – к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА, России, доцент кафедры оториноларингологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

**Свистушкин В.М.** – профессор, д.м.н., директор клиники Клиники Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России, врач высшей категории

**Синьков Э.В.** – к.м.н., доцент кафедры Болезней уха, горла и носа, врач высшей категории. Кафедра Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Черных В.Б.** – д.м.н., г.н.с., заведующий лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

**Репина С.А.** – врач-генетик, консультативное отделение ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

**Благовидов Д.А.** – к.м.н., врач педиатр, аллерголог/иммунолог, младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова; ассистент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

**Костинов М.П.** – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

**Кондратенко О.В.** – д.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

**Лямин А.В.** - д.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

**Поликарпова С.В.** – к.м.н., заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «ГКБ№15 им.О.М.Филатова ДЗМ»

**Поляков А.В.** - чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, главный научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, советник.

**Адян Т.А.** - к.м.н., старший научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, врач-лабораторный генетики лаб. молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ МГНЦ, доцент

кафедры молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, доцент кафедры общей и медицинской генетики МБФ РНИМУ им.Н.И.Пирогова. **Гольдштейн Д.В.** - д.б.н., профессор, заведующий Лабораторией генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

**Бухарова Т.Б.** - к.б.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; директор Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

**Ефремова А.С.** - к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

**Овсянкина Е.С.** – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

**Панова Л.В.** – д.м.н., в.н.с. детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

**Черкашина И.В.** д.м.н., ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», заведующая отделением медицинской реабилитации

*Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.*

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи-генетики
- Врачи аллергологи-иммунологи
- Врачи-гастроэнтерологи
- Врачи-эндокринологи
- Врачи–диетологи
- Врачи-оториноларингологи
- Врачи – сурдологи - оториноларингологи
- Врачи по лечебной физкультуре (или врачи по медицинской реабилитации, или врачи–физиотерапевты, или специалисты с высшим (немедицинским) образованием (инструкторы–методисты по лечебной физкультуре, или специалисты со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры по массажу, медицинские сестры по физиотерапии)).
- Врачи функциональной диагностики
- Врачи –акушеры-гинекологи
- Врачи – урологи
- Врачи урологи-андрологи детские
- Врачи – кардиологи
- Врачи кардиологи детские
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

### **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**

поиск в электронных базах данных.

### **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов;

- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

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

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

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

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

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

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

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате

этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

### **Порядки оказания медицинской помощи:**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. № 917н.

### **Стандарты оказания медицинской помощи:**

1. Стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 28.12.2012 № 1605н).
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1206н)

**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

### **Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

**Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:**

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
  2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
  3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
  4. ГОСТ Р 52600 -2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 05.12.2006 № 288);
  5. Приказ МЗ РФ от 19 января 1995г. № 8 О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений.
  6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
  7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
  8. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"
  9. МР 4.2.0114-16 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. МР МЗ РСФСР от 19.12.1991. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии
  10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»

- Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
  12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
  13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года);
  14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
  15. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
  16. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
  17. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

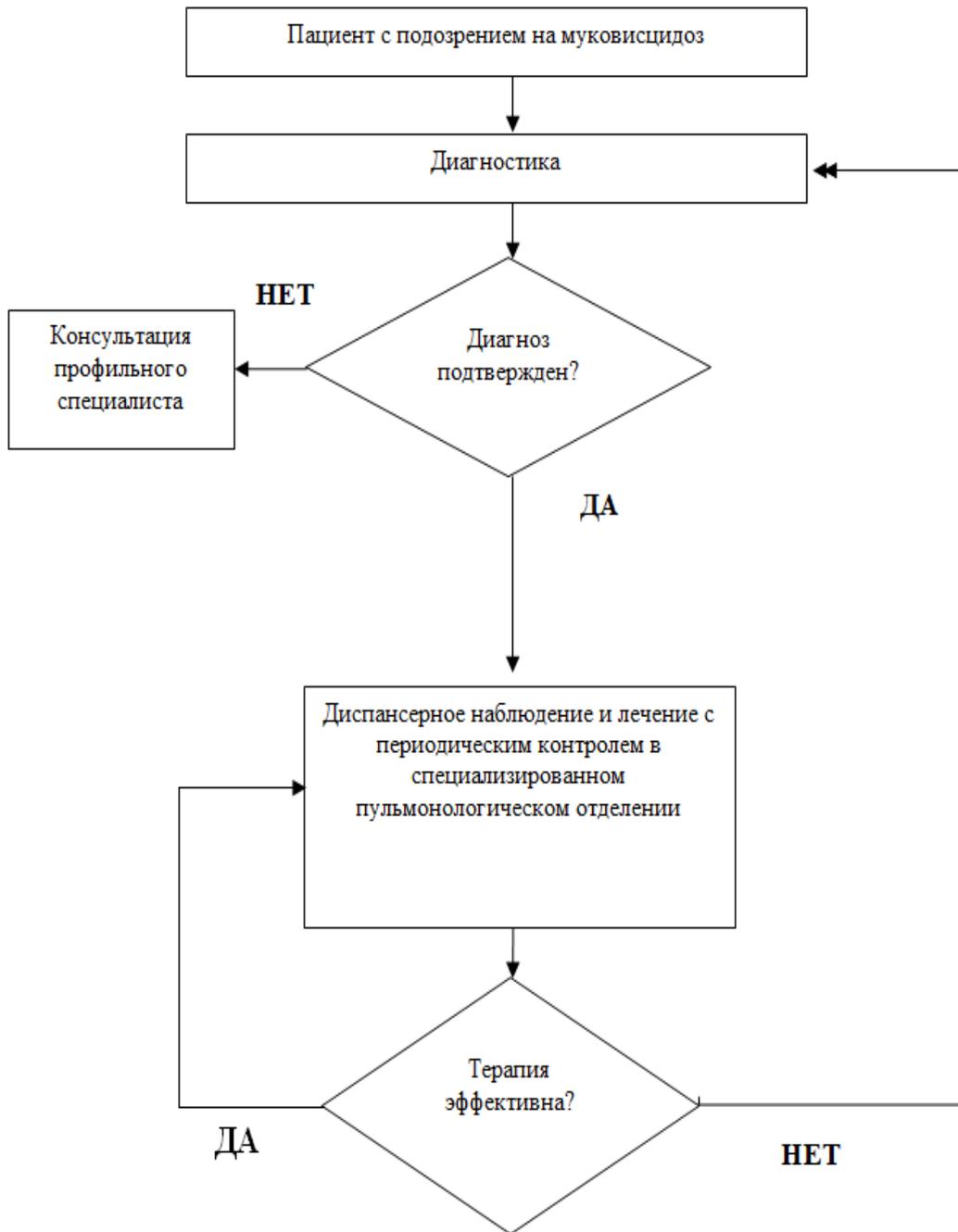
**Примеры диагнозов:**

*–Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип F508del/F508del], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая инфекция Ps.aeruginosa. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Отставание в физическом развитии. БЭН 2ст.*

*– Кистозный фиброз (муковисцидоз – E84.8) [генотип: 2143delT/ не известна], легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространённые*

*цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая инфекция Staphylococcus aureus, хроническая инфекция Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter ruhlandii (первичный высев). Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Антральный гастрит. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброэластометрии печени). Нарушение толерантности к глюкозе.*

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

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

Диагностика и лечение пациентов с муковисцидозом проводится мультидисциплинарной командой, включающей врача–пульмонолога (педиатра), врача–диетолога, врача по лечебной физкультуре (или врача по медицинской реабилитации, или врача–физиотерапевта, или специалиста с высшим (немедицинским) образованием (инструктора–методиста по лечебной физкультуре, врача по лечебной физкультуре) или специалиста со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструктора по лечебной физкультуре, медицинскую сестру по массажу, медицинскую сестру по физиотерапии), врача - оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, психолога.

Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач-физиотерапевт в специализированном центре муковисцидоза.

### Общественные места

При посещении мест массового скопления людей пациентам с муковисцидозом необходимо соблюдать стандартные меры профилактики инфекций, прежде всего включающие в себя:

- Гигиену рук.

Обрабатывать руки антибактериальным гелем или спиртовыми салфетками перед принятием пищи, после посещения туалета, после контакта с животными или игры на детской площадке

(работе на огороде и т.д)

- Ношение лицевой маски.

Особенно в таких высокорисковых по вирусной нагрузке местах, как метро, аэропорт, вокзал, на детских праздниках, культурно-массовых мероприятиях в закрытых помещениях. При организации мероприятий на воздухе ношение лицевой маски не обязательно.

- После возвращения из мест массового скопления людей вымыть руки, умыться, промыть назальным душем нос, сменить одежду.

#### Пациенты МВ в одной семье

- Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование).
- Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга.
- Пациенты с МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здороваться за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друга на расстоянии 2 м.

Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования.

#### **5.10. Профилактика водного пути инфицирования**

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

#### Профилактика водного пути инфицирования

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

### **5.11. Пищевой путь инфицирования. Профилактика пищевого пути инфицирования**

#### Пищевой путь инфицирования

1. Недостаточно промытые овощи/фрукты/ягоды
2. Некачественная термическая обработка продуктов
3. Использование в пищу несвежих овощей/фруктов/ягод
4. Грибы *Aspergillus* spp. могут содержаться в кукурузе, орехах, семенах и зерне

#### Профилактика пищевого пути инфицирования

- Использовать для обработки овощей, ягод и фруктов специальные дезинфицирующие средства.
- Адекватная термическая обработка мясных и морепродуктов.
- Не использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты.

### **5.12. Воздушно – капельный и контактный пути заражения. Профилактика**

#### Воздушно –капельный и контактный пути заражения.

1. Воздушно-капельный путь передачи инфекции — это заражение через воздух, в который попадают и распространяются на расстояние около 2 м при разговоре, кашле и чихании пациентов мельчайшие брызги и капли слюны и носовой слизи, содержащие возбудителей болезней — капельная инфекция (основные возбудители хронического микробно – воспалительного процесса дыхательного тракта (*Bcc*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), а также грипп, ангина, дифтерия, коклюш, корь, скарлатина, туберкулез). При высыхании этих брызг и капель возбудители болезни долго сохраняются в пыли— пылевая инфекция. Заражение происходит при вдыхании возбудителей болезней.

2. Контактные путь через поверхности, также может быть причиной инфицирования.

3. *Aspergillus spp.* обитают в почве и на растительных остатках. В связи с этим они постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений. Поскольку *Aspergillus spp.* распространены повсеместно, полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно, тем не менее следует стремиться максимально снизить риск инфицирования.

4. Респираторные вирусы являются важными патогенами для пациентов с МВ. Вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус и риновирусы, имеют относительно короткие периоды инкубации (менее 1 недели), а передача происходит в основном посредством прямого контакта с инфицированными людьми или косвенного контакта, касаясь инфицированных предметов. Капельная передача инфекционных респираторных секретов происходит с вирусом гриппа и аденовирусами. Дети с МВ не более восприимчивы к инфекциям вирусных респираторных путей, чем их здоровые сверстники. Однако респираторные вирусные заболевания могут у них протекать тяжелее и способствовать развитию бактериальной инфекции.

#### Профилактика.

- Не подходить к другим пациентам с МВ ближе, чем на 2 м.
- Использовать лицевые маски.
- Использовать лицевую маску во время повышенной заболеваемости и посещения общественных учреждений, а также при посещении лечебных учреждений.
- Обрабатывать поверхности после пациентов.
- Обработка рук.
- Пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью.

- Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п.
- В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов МВ в другое помещение.
- Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.
- В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр.
- В связи с тем, что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта пациентов с МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах**

**Источник:** [332 (в модификации 333, 334,335)].

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка степени фиброза печени

**Оценочный инструмент:** шкала

**Содержание и ключ:**

Значения эластичности печени при различных стадиях фиброза (транзиентная фиброэластометрия) (Эластометрия печени)

Стадия фиброза	Значения эластичности ( кПа)
F0 (отсутствие фиброза)	< 5,8
F1 (легкий фиброз)	5,8-7,2
F2 (умеренный фиброз)	7,2-9,5
F3 (выраженный фиброз)	9,5-12,5
F4 (цирроз)	≥ 12,5

## Приложение Г2. Классификация аспергиллеза

Выделяют пять стадий *Аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА)\**:

- острая стадия,
- ремиссия,
- обострение,
- ГКС-зависимая
- фиброз.

\*у пациентов с муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии выделить не удастся [15,39].

- *Хронический аспергиллез легких (ХАЛ)*

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

- нодулярный аспергиллез,
- одиночная аспергиллома,
- хронический кавернозный аспергиллез,
- хронический фиброзирующий аспергиллез,
- подострый инвазивный аспергиллез/

\*\* у пациентов с муковисцидозом ХАЛ протекает преимущественно как нодулярный аспергиллез, одиночная аспергиллома или хронический кавернозный аспергиллез [17,18].

- Аспергиллезный трахеобронхит

## Приложение Г3. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза

### Чайлд-Пью (the Child–Pugh score)

**Источник:** [48], валидация шкалы в РФ не проводилась.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка степени компенсации цирроза печени

**Оценочный инструмент:** шкала

**Содержание:**

Баллы	1	2	3
Признаки			
Энцефалопатия	Нет	минимальные проявления	кома
Асцит	Отсутствует	контролируется	рефрактерный
Билирубин (ммоль/л)	<34	34-35	>51
Альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
Протромбиновое время <sup>1</sup> (сек.)	<4	4-6	>6

<sup>1</sup> – Значения протромбинового времени 4-6 сек. соответствует приблизительно 50% и 40% от нормы соответственно

Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам.

**Ключ:**

Сумма баллов 5—6 соответствует классу А, при сумме 7-9 — класс В, а при общей сумме в 10 -15 баллов выставляется класс С.

Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов класса А составляет 15—20 лет, послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве - 10 %.

Класс В является показанием для рассмотрения вопроса о пересадке печени; при этом послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве достигает 30 %.

У больных класса С ожидаемая продолжительность жизни достигает 1-3 года, а послеоперационная летальность при полостном вмешательстве - 82 %.

На основании критериев Чайлда - Пью предложено оценивать необходимость в трансплантации печени: высокая необходимость у пациентов, относящихся к классу С, умеренная - у пациентов класса В и низкая - у пациентов класса А [336]

Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени

[<https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>].

Класс по Чайлд-Пью	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
А	5–6	100	85

B	7-9	81	57
C	10-15	45	35

## **Приложение Г4. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ**

*Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (Рентгеноденситометрия) (DXA) является «золотым стандартом» количественного определения костной массы (минеральной плотности кости или МПК).*

*В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T-и Z-критериев.*

*T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [127,337].*

*У детей, подростков, взрослых (мужчин младше 50 лет и женщин в пременопаузе) для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста). T-критерий никогда не используется (А).*

*В случае, когда содержание костных минералов или МПК по Z-критерию соответствует уровню  $\leq -2 SD$ , следует применять термин «низкое содержание минерала в кости или низкая МПК для данного хронологического возраста» [51,127,337].*

**Приложение Г5. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ**



Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции, который зависит от трех составляющих: результатов генетического обследования, результатов спермиологического исследования и статуса фертильности супруги.

## Приложение Г6. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ

[Error! Reference source not found.]

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

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

*P.aeruginosa* природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановая кислота, цефазолину\*\*, цефалексину\*\*, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму\*\*, цефтриаксону\*\*, эртапенему\*\*, хлорамфениколу\*\*, канамицину\*\*, неомицину, триметоприму, тетрациклину, тигециклину\*\*.

*Achromobacter xylosoxydans* природно устойчив к ампициллину\*\*, цефазолину\*\*, цефалексину\*\*, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму\*\*, цефтриаксону\*\*, эртапенему\*\*.

*V.serasia complex* природно устойчива к ампициллину\*\*, амоксициллин/клавулановой кислоте\*\*, ампициллин/сульбактаму\*\*, тикарциллину, пиперациллину, тикарциллин/клавулановой кислоте, пиперациллин/газобактаму, цефазолину\*\*, цефалексину\*\*, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму\*\*, цефтриаксону\*\*, азтреонаму, эртапенему\*\*, ципрофлоксацину\*\*, хлорамфениколу\*\*, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину\*\*, полимиксину В/ колистину.

*Stenotrophomonas maltophilia* природно устойчива к ампициллину\*\*, амоксициллин/клавулановой кислоте\*\*, ампициллин/сульбактаму\*\*, тикарциллину, пиперациллину, пиперациллин/газобактаму, цефазолину\*\*, цефалексину\*\*, цефалотин, цефадроксилу, цефотаксиму\*\*, цефтриаксону\*\*, азтреонаму, эртапенему\*\*, имипенему, меропенему\*\*, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину\*\*, тетрациклину. Но может быть чувствительна к триметоприм/сульфаметоксазолу\*\*.

*Haemophilus influenzae* природно устойчива к гликопептидам, линкозамидам, даптомицину\*\*, линезолиду\*\*, фузидовой кислоте, стрептограминам.

**Приложение Г7. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом**

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Жалобы, анамнез	+	+				
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+	+				
Клинический осмотр	+	+				
Спирометрия <sup>1</sup> (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	+	+				
Спирометрия с пробой с бронхолитиком <sup>1</sup> (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	+					+
Бодиплетизмография <sup>1</sup>	+			+		+
Пульсоксиметрия	+	+				
Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый)	+	+				
Биохимический анализ крови <sup>1</sup> (анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня глюкозы в крови)	+		+			
Ориентировочное исследование гемостаза (коагулограмма)	+	+ (по показаниям)	+			+
Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), суточное мониторирование гликемии <sup>1</sup>	+			+		+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
(проведение глюкозотолерантного теста, исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга)						
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг см. комментарий в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика»)	+	+				+
Копрология (копрологическое исследование)	+			+		+
Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале <sup>2</sup>	+			+ (при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы)		+
Электрокардиография (ЭКГ)	+					+
Эхокардиография (ЭХО-КГ)	+			+		
УЗИ органов брюшной полости, доплерография (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобиллиарной зоны)	+			+		
Эластометрия печени	+					+
Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких)	+			+		+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) (компьютерная томография легких)					+	+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Магнитно-резонансная томография органов грудной полости						+
КТ пазух носа (с 5 лет) (компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани) <sup>1</sup>	+			+		+
Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух <sup>1</sup>						+
Остеоденситометрия <sup>1</sup> (рентгеноденситометрия)			±	±	±	+
Абдоминальная рентгенография						+
Оценка дефицита витамин А (определение концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови <sup>4</sup> )						+
Оценка дефицита витамин D – (исследование уровня 25-ОН витамина D в крови)				+		
Оценка дефицита витамин E: (определение уровней α-токоферола <sup>3</sup> и холестерина в сыворотке крови, а также их соотношения)						+
Оценка дефицита витамина К: (определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме)						+ (обязательно-перед оперативным вмешательством, при кровотечениях)
Оценка дефицита витамина К (определение уровня витамина К в сыворотке крови <sup>3</sup> )						+
Витамин В12 (определение уровня витамина В12(цианокобаламин) в крови)						+ (всем пациентам с МВ с синдромом короткой кишки)
Консультация оториноларинголога			+ <sup>4</sup>			

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Эндоскопия носоглотки (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки)						+
Тональная пороговая аудиометрия (регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест) <sup>1</sup>						+
Консультация врача-диетолога		+				
Консультация психолога						+
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов		+				
Консультация врача-гастроэнтеролога			+			
Фиброэзофагогастродуоденоскопия (эзофагогастродуоденоскопия)						+
Консультация врача-эндокринолога						+
Консультация врача-трансплантолога						+
Консультация врача-кардиолога (кардиолога детского)						+
Консультация врача-уролога (уролога-андролога детского)						+
Консультация врача-акушера-гинеколога						+
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению		+				
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и				+		

<b>Вид обследования</b>	<b>При первичном обращении</b>	<b>Плановый визит (каждые 3 мес.)</b>	<b>Каждые 6 месяцев</b>	<b>Ежегодно</b>	<b>Каждые 2 года</b>	<b>По показаниям</b>
планом наблюдения на год						
Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в национальный регистр				+		

Примечания:

<sup>1</sup> В отдельных возрастных группах с учетом возраста [2]

<sup>2</sup> Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ 10 – E.84.0).

<sup>3</sup> Отсутствует в утвержденной Номенклатуре медицинских услуг (Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н).

<sup>4</sup> При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

## Приложение Г8. Расшифровка примечаний

...\*\* – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»», Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

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

\*\*\* - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

\*\*\*\* - продукт питания, включен в Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.

## Приложение Г9. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом

Группа	Характеристика смеси	Применение, предназначение
Для детей 1 года жизни	Молочные смеси для искусственного/дополнительного вскармливания недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни. Содержание белка 1,9 – 2,2 г/100 мл, 20% СЦТ в составе жирового компонента смеси. Энергетическая ценность смеси 77 – 100 ккал/100 мл смеси	Молочные смеси для детей 1-го года жизни, с недостаточностью питания (гипотрофией)
Для детей 1 года жизни	Смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка (казеина, сывороточного белка), с включением 50-60% СЦТ в составе жирового компонента, безлактозные	Смеси для детей с МВ для энтерального питания после операции после мекониевого илеуса, а также при аллергии к белкам коровьего молока
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные молочные смеси, с высоким содержанием белка, для детей старше 1 года. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками  Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, сипинг, ночная гипералиментация

	<p>Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь****</p> <p>НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма****</p>	
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка, для детей старше 1 года; с содержанием СЦТ 50-60% жирового компонента. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, после операций на органах ЖКТ, с аллергией к белкам коровьего молока; сипинг, ночная гипералиментация
Для детей старше 3 лет и взрослых	<p>Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 – 2 ккал/мл) калорийные смеси, с высоким содержанием белка, для детей старше 3 лет и взрослых. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками</p> <p>Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Энергия (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)*</p> <p>Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь****</p> <p>НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма****</p>	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация

Для детей старше 1 года и взрослых с МВ-ассоциированным диабетом	Изо- и гиперкалорийные молочные смеси с низким гликемическим индексом, для питания пациентов с сахарным диабетом Нутриэн Диабет (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****	Для дополнительного и энтерального питания, ночной гипералиментации пациентов с МВ и ассоциированным сахарным диабетом
Среднецепочечные триглицериды	Эмульсия 50% или 100% масло среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) Ликвиджен+ жидкая жировая эмульсия****	Дополнительное питание – источник легкоусвояемых калорий - для детей старше 1 года

\*\*\*\*Включены в Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г10 ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (СТАЦИОНАРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ) ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

[ Капранов Н. И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации // Педиатрия. – 2014. – № 4. – С. 6-11.].

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками дыхательной недостаточности.
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся.
3. Пневмоторакс.
4. Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка.
5. Признаки кишечной непроходимости
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов.
7. Необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому.
8. Необходимость планового оперативного вмешательства.
9. Установка венозных портов, гастростомы.
10. Необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомия, радикальная гайморотомия, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.).
11. Острый панкреатит и обострение хронического.
12. Трансплантация легких, печени.
13. Терминальная фаза муковисцидоза.
14. Другие, не связанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.