

Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020)

Е.И.Кондратьева¹ ✉, Е.Л.Амелина^{1,2}, М.Ю.Чернуха³, В.Д.Шерман¹, С.А.Красовский^{1,2}, Н.Ю.Каширская¹, О.И.Симонова^{4,5}, С.Н.Авдеев^{2,5}, Л.С.Намазова-Баранова⁶, Т.Е.Гембицкая⁷, С.И.Куцев¹

- 1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- 2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18
- 4 Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1
- 5 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- 6 Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А
- 7 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Целью работы экспертов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с муковисцидозом (МВ), явилось создание клинических рекомендаций для детей и взрослых пациентов «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». **Материалы и методы.** Основу клинических рекомендаций (2020) составили европейские согласительные документы по МВ и национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016, 2019). При создании клинических рекомендаций эксперты руководствовались Федеральным законом от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ, ст. 2 и нормативными правовыми документами, регулирующими вопросы разработки и утверждения клинических рекомендаций (<https://rosmedex.ru/kr/>). **Результаты.** Клинические рекомендации утверждены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в августе 2020 г. На их основе подготовлены стандарты медицинской помощи детям и взрослым пациентам с МВ. Расширены алгоритмы диагностики – трехэтапная стратегия ДНК-диагностики, функциональные методы оценки работы CFTR-канала, лабораторная, инструментальная диагностика поражения дыхательной и других систем, диагностика микробно-воспалительного процесса, микробиологический мониторинг и терапевтические подходы. Подробно описаны антибактериальная терапия, дозировка препаратов и курсы. **Заключение.** Благодаря обновленным клиническим рекомендациям для детей и взрослых вырабатывается единая тактика диагностики, терапии и динамического наблюдения пациентов с МВ в Российской Федерации и обеспечивается преемственность между педиатрической и терапевтической службами оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: муковисцидоз, молекулярная диагностика, функциональные методы, микробиология, антибактериальная терапия.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Замбон Фарма». ООО «Замбон Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Замбон Фарма».

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020

Elena I. Kondratyeva¹ ✉, Elena L. Amelina^{1,2}, Marina Yu. Chernukha³, Viktoriya D. Sherman¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Olga I. Simonova^{4,5}, Sergey N. Avdeev^{2,5}, Leyla S. Namazova-Baranova⁶, Tat'yana E. Gembitskaya⁷, Sergey I. Kutsev¹

- 1 Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia
- 2 Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- 3 Honorary Academician N.F.Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. Gamalei 16, Moscow, 123098, Russia
- 4 Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pr. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia

- ⁵ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁶ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bul’var 1A, Moscow, 117593, Russia
- ⁷ Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L’va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

The aim of the experts who provide health care for patients with cystic fibrosis (CF) has been to develop clinical guidelines on cystic fibrosis for children and adults. **Methods.** The 2020 Clinical Guidelines were based on the European consensus documents on cystic fibrosis and the national consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy” (2016, 2019). When creating clinical guidelines, the experts were guided by Article 2 of the Federal Law No.323-FL “On the basics of health care in the Russian Federation” as of November 21st, 2011, and the regulatory legal documents governing the development and approval of clinical guidelines (<https://rosmedex.ru/kr/>). **Results.** The clinical guidelines were approved by the Federal State Budgetary Institution “Centre for Expertise and Quality Control of Medical Care” of the Russian Ministry of Health in August 2020. Standards of medical care for children and adults with cystic fibrosis were prepared based on these guidelines. The diagnostic algorithms have been expanded with a three-stage DNA diagnostic strategy, functional assays of CFTR channel, laboratory and instrumental diagnostic tools for assessing disorders of respiratory and other systems, diagnosis of the microbial inflammatory process, microbiological monitoring, and therapeutic approaches. The antibiotic therapy with dosages and courses is described in detail. The updated document should describe a unified tactic for the management of Russian CF patients. **Conclusion.** Unified clinical guidelines for children and adults should develop unified tactics for the diagnosis, therapy, and follow-up of CF patients in the Russian Federation and ensure continuity between health care services for children and adults.

Key words: cystic fibrosis, molecular diagnostics, functional methods, microbiology, antibiotic therapy.

Financing. Zambon Pharma LLC provided financial support for this publication. Zambon Pharma LLC is not responsible for the contents of the article. The article reflects the authors’ position, which may differ from that of Zambon Pharma LLC.

For citation: Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Gembitskaya T.E., Kutsev S.I. Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis” (2020). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

Для специалистов, которые занимаются проблемой муковисцидоза (МВ), 2020 г. стал знаковым в части систематизации знаний, накопленного мультидисциплинарного опыта, международных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания.

Целью их работы за последние годы стало создание клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз) для детей и взрослых».

Материалы и методы

Основу клинических рекомендаций (2020) составили европейские согласительные документы по МВ и Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016, 2019) [1–3], единственный на тот момент российский документ, отражающий современные подходы к диагностике и лечению МВ. При создании клинических рекомендаций эксперты руководствовались Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.11 № 323-ФЗ, ст. 2 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и нормативными правовыми документами, регулирующими вопросы разработки и утверждения клинических рекомендаций (<https://rosmedex.ru/kr/>)

Результаты

Клинические рекомендации, на основании которых подготовлены стандарты медицинской помощи детям и взрослым пациентам с МВ, утверждены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в августе 2020 г. Клинические рекомендации (2020) пришли на смену утратившей свою актуальность редакции 2016 г.

Впервые в терминологию включено понятие «жизненные показания». Это жизнеугрожающие состояния — мекониевый илеус, синдром потери соли, легочное кровотечение, пневмоторакс, белково-энергетическая недостаточность III степени, дыхательная (ДН) и легочно-сердечная недостаточность любой степени, а также состояния, которые влекут за собой уменьшение продолжительности жизни пациентов при отсутствии адекватной терапии — внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, первичный высев, интермиттирующая / хроническая инфекция легких, билиарный цирроз печени, МВ-ассоциированный сахарный диабет (инсулинозависимый). Данное понятие сформулировано для расширения возможностей специалистов по МВ при назначении лекарственных препаратов по конкретному торговому наименованию или *off-label*.

Всемирной организацией здравоохранения, Международной и Европейской ассоциациями муковисцидоза принята классификация, представленная в обновленных клинических рекомендациях (2020):

- классический МВ с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания) (PI. E84.8);
- классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания) (PS. E84.0);
- неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ (E84.9);
- заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*:
 - изолированная obstructивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные бронхоэктазы.

Патогенез МВ с его реализацией в виде клинических проявлений представлен в табл. 1.

Существенно расширен раздел, посвященный лабораторной диагностике МВ. Уточнены показатели

Таблица 1
Патогенез муковисцидоза
Table 1
Pathogenesis of cystic fibrosis

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

классического метода определения электролитного состава пота методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959): норма – < 30 ммоль / л, пограничные значения – $30–59$ ммоль / л, положительный результат – ≥ 60 ммоль / л [1, 2]. Показатели хлоридов > 150 ммоль / л должны быть подвергнуты сомнению. При определении проводимости положительным результатом для МВ считается показатель > 80 ммоль / л, пограничным значением – $50–80$ ммоль / л; нормальным – < 50 ммоль / л. Показатели проводимости > 170 ммоль / л должны быть подвергнуты сомнению. По данным регистра МВ (2018), подобные ошибки часто допускаются в регионах [4].

Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота – $75–100$ мг (15 мкл в коллекторе *Macroduct*), скорость потоотделения должна составлять ≥ 1 г / м² в минуту. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента. Особое внимание требуется при подготовке кожи пациентов, длительно пребывающих в стационаре.

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на МВ, особенно в сомнительных случаях, при пограничных значениях потового теста, невыраженной симптоматике и / или при неполных классических проявлениях болезни рекомендуется проведение исследования разности кишечных потенциалов. Согласно стандартным операционным процедурам, для измерения разности кишечных потенциалов используются $< 3–4$ образцов ректальных биоптатов.

Впервые в клинических рекомендациях изложена стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ, которая включает несколько этапов:

- **I этап.** Проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [2];
- **II этап.** При использовании секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительном секвенировании генома проводится расширенный поиск более редких вариантов;
- **III этап.** Обычными сканирующими методами, в т. ч. секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности, – нуклеотидные замены, небольшие делеции / инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов / интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использование мультиплексной лигазной зондовой амплификации либо количественной флуоресцентной мультиплексной полимеразной цепной реакции.

Особое внимание в клинических рекомендациях уделено диагностике и лечению хронического бронхолегочного процесса как определяющему тяжесть заболевания и в большинстве случаев – продолжительность жизни пациентов.

Основу мониторинга инфекционного процесса в дыхательной системе составляет микробиологическая диагностика, включенная в раздел лабораторных диагностических исследований. Микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), – орофарингеального мазка и / или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, рекомендуется всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры.

Исследование проводится не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям — чаще.

Основным микробиологическим методом диагностики бронхолегочной инфекции является культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные, хромогенные питательные среды. Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов в одной из лабораторий экспертного уровня по МВ не реже 1 раза в год. Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особых условий культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов, особенно для *Burkholderia cepacia complex* (ВСС), а также *Staphylococcus aureus* в виде фенотипа мелких колоний.

Крайне важной является длительность инкубации первичного посева, при этом необходим срок ≥ 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний. Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей (ДП), должны быть идентифицированы как минимум до рода, а микроорганизмы, имеющие клиническое значение, — до вида. В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов.

Посев мокроты на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) всем детям старше 10 лет и с любого возраста — при наличии показаний (отрицательная динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой терапии, изменения, выявленные при проведении компьютерной томографии (КТ) легких, выделение мокроты). Исследование проводится ежегодно, по показаниям — чаще. С целью контроля эффективности химиотерапии пациентам с инфекцией НТМБ не реже чем 1 раз в 3–6 мес. проводится посев мокроты на наличие НТМБ или туберкулезных микобактерий в мокроте.

У пациентов с подозрением на грибковые поражения легких рекомендуется выполнять микологическое исследование биоматериала методом люминесцентной (флюоресцентной) микроскопии с окраской калькофлюором белым, посев биоматериала на агаризованную среду Сабуро (в модификации Эммонса) для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенных микромицетов.

Инструментальные диагностические исследования легких

Методы визуализации легких:

- рентгенография органов грудной клетки проводится пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани. Проводится в среднем 1 раз в 2 года. **Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку;**

- КТ органов грудной клетки проводится пациентам с подозрением на МВ и диагностированным МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани. В настоящее время КТ является основным методом диагностики изменений в легких при МВ (рекомендуется с возраста не моложе 5 лет, у детей моложе 5 лет — по показаниям). КТ является основным методом диагностики аспергиллеза, выявления признаков деформации и усиления легочного рисунка, пневмофиброза, перибронхиальной инфильтрации, ателектазов, бронхоэктазов, булл;

- магнитно-резонансная томография органов грудной клетки у пациентов с МВ выполняется в качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса, у детей моложе 7 лет — в условиях седации, более старшего возраста — на свободном дыхании.

Определение функции внешнего дыхания (ФВД). Спирометрия проводится в среднем каждые 3 мес. (при необходимости — с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний).

Исследование ФВД возможно у детей старше 5–6 лет, когда пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования моложе 5 лет сомнительна. При спирометрии легочные объемы оцениваются косвенно, методом бодиплетизмографии — точно.

Пульсоксиметрия и / или исследование газового состава крови (исследование уровня кислорода и углекислого газа в крови). Проведение пульсоксиметрии и / или исследования газового состава крови рекомендовано всем пациентам с подозрением на МВ и диагностированным МВ при каждой госпитализации, обострении хронического бронхолегочного процесса, а в случае ДН, при которой потребовалась оксигенотерапия, — чаще.

Эндоскопические методы исследования рекомендуются пациентам с МВ в случаях необходимости дополнительного микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа с санационной целью, для расправления ателектаза при неэффективности консервативной терапии.

Терапия поражения дыхательного тракта при муковисцидозе

По данным российских регистров МВ продемонстрировано, что подходы к назначению терапии сильно различаются в регионах. Актуальность данного раздела обусловлена особенностями заболевания, специфическими требованиями к муколитической и антибактериальной терапии (АБТ).

Обязательной составляющей лечения больных МВ является **муколитическая терапия**, предпочтительно — ингаляционная. В практике применяются следующие препараты:

- дорназа альфа является базисной муколитической терапией, разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, 5 мг в сутки – при распространенных бронхоэктазах, хроническом полипозном синусите. Эффект обеспечивается в течение 1 суток;
- базисной муколитической терапией для улучшения клиренса ДП является 7%-ный раствор натрия хлорида и 0,1%-ный раствор натрия гиалуроната, которые применяются ингаляционно по 5 мл 2 раза в день. Можно применять 3%-ный раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста;
- при использовании маннитола в форме порошка через специальный ингалятор улучшается клиренс ДП, способствуя гидратации слизи. У детей с 6 лет применяется по 400 мг 2 раза в день. Перед назначением маннитола необходимо выполнить тест на бронхиальную гиперреактивность в соответствии с инструкцией. При использовании маннитола повышается комплаентность у подростков.

Маннитол и 7%-ный раствор натрия хлорида с 0,1%-ным натрия гиалуроната являются муколитическими средствами быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа. Первая ингаляция должна проводиться под наблюдением врача.

Бронхолитическая терапия назначается пациентам с МВ при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляционных антибактериальных препаратов (АБП), гипертонического раствора натрия хлорида, кинезитерапией. В режиме «по требованию» используются монотерапия селективным β_2 -адреномиметиком (сальбутамол), или в сочетании с М-холинэргическими препаратами (ипратропия бромид), или фиксированная комбинация фенотерол + ипратропия бромид, или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид), или другой препарат для лечения обструктивных заболеваний ДП по индивидуальным показаниям.

Кинезитерапия – один из важных компонентов лечения МВ. Главная цель кинезитерапии – не только очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, которая блокирует бронхи, создавая условия для инфекции, но и поддержание легких в функциональном состоянии. Назначается всем с момента установления диагноза, в любом возрасте. Основные методики:

- постуральный дренаж;
- перкуSSIONный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- дренажные положения;
- аутогенный дренаж;
- дыхание с тренажерами, создающими положительное давление на выдохе, с контролем и регулированием давления (специальные маски, PARI-, PEPI, PEPS-системы, PARI O-PEP тип 018 (флаттер) и др.);
- дренаж с помощью специальных приборов – система очистки ДП *The Vest Airway Clearance System*,

модель 105, аппараты для экстрапульмональной высокочастотной осцилляции, интрапульмональной перкуSSIONной вентиляции легких, инсуффлятор-аспиратор механический *Comfort Cough Plus* («Комфортный кашель плюс»), *SICC2001 Plus* с принадлежностями («откашливатель») и др.

При острой ДН описаны показания к неинвазивной вентиляции легких при соблюдении следующих условий:

- тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание;
- частота дыхания > 25 в минуту;
- респираторный ацидоз ($\text{pH} < 7,35$) и гиперкапния (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) > 45 мм рт. ст.);
- выраженная гипоксемия (соотношение показателей PaO_2 и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси) < 200 мм рт. ст.

Хроническая ДН является показанием для вентиляции легких при следующих показателях парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO_2):

- > 55 мм рт. ст.;
- 50–54 мм рт. ст. и эпизодах ночной гипоксемии;
- 50–54 мм рт. ст. и частых госпитализациях вследствие повторных обращений.

Показания к трансплантации легких:

- хроническая ДН (гипоксемическая форма $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.; гиперкапническая форма $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.);
- длительная неинвазивная вентиляция легких;
- легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт. ст. – по данным эхокардиографии или > 25 мм рт. ст. – по результатам катетеризации сердца);
- частые обострения заболевания, при которых требуется стационарное лечение;
- прогрессивное снижение показателей ФВД;
- IV функциональный класс по Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association Functional Classification* – NYHA).

Общие принципы антибактериальной терапии при муковисцидозе

Плановые курсы АБТ в виде ингаляций через небулайзер (или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) проводятся всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции – ОРИ), или являются возбудители респираторной инфекции в количестве > 10^5 колониеобразующих единиц, при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причинно-значимых микроорганизмов. При этом для грамотрицательной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa*, BCC, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*), MRSA, НТМБ или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования.

При проведении АБТ для повышения эффективности лечения рекомендуется ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма к АБП. Важно помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к АБП не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. При выборе АБП целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов АБТ.

Пациентам с МВ назначаются максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ. В связи с тяжестью заболевания, необходимостью максимальных дозировок АБП и дефицитом лекарственных форм для ингаляционного применения в мировой клинической практике традиционно применяются инъекционные антимикробные средства *off-label* в виде ингаляций.

Выбор пути введения определяется видом возбудителя; фазой заболевания (обострение / ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция / впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная / стационарная); эффективностью предшествующей АБТ. Внутривенное введение АБП начинается в стационаре, курс лечения – 14–21 день. Введение осуществляется через периферический венозный катетер или порт-систему, которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. После появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях. Внутримышечный путь введения при МВ применяться не должен в связи с необходимостью длительных частых курсов терапии, т. к. при МВ имеются особенности в фармакокинетике антимюллерова гормона, β -лактамов АБП, выражающиеся в увеличении объема распределения на 1 кг массы тела и снижении периода полувыведения. В связи с увеличением системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличения почечного клиренса определяется необходимость применения высоких доз АБТ с более частым их введением.

В связи с возможной активацией хронического воспалительного процесса на фоне присоединения ОРИ пациентам с МВ назначается АБТ в домашних условиях согласно чувствительности выделенной микрофлоры.

Следует использовать комбинации АБП с различным механизмом действия (например, β -лактамы АБП в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте пациента одновременно 2 микроорганизмов выбор препаратов зависит от свойств более резистентного возбудителя. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.

Правила применения ингаляционных АБП:

- проводится в стационаре, на дому;
- при ингаляции АБП на дому используется фильтр для выдыхаемого воздуха;
- при ингаляции АБП предпочтительнее применять мундштук (начиная с возраста 3 лет), а не маску.
- оптимальным является ингаляционный прибор с низкочастотным компрессором (уровень потока сжатого воздуха – до 6 л в минуту, производительность – 450 мг в минуту), снабженный системой контроля инспираторного потока, системой клапанов вдоха / выдоха, позволяющей сократить потери медикамента в окружающую среду, обеспечивающий максимальную эффективность терапии, приспособленный к химической и термической дезинфекции, автоклавированию.

Крайне важно положение о применении АБП внутрь для терапии обострений МВ (включая терапию обострения на фоне ОРИ и профилактику при ОРИ) в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, ВСС, метициллинрезистентным золотистым стафилококком (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA), *Achromobacter spp.*, НТМБ.

Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях МВ (≥ 2 препаратов);
- в случаях, когда применение АБП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным;
- для плановой терапии пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, ВСС, MRSA, *Achromobacter spp.*, НТМБ;
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих АБП внутрь.

Организация внутривенной терапии в дневном стационаре (стационаре на дому) способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в стационаре отягощается риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к АБП штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий и значительно выше по стоимости, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен является рутинной медицинской процедурой в мире. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер или порт-систему является практически безопасным, если соблюдаются основные условия. Метод должен стать постоянным и привычным в практике при безупречном уходе за катетером. Катетер устанавливается в дневном стационаре или выездной бригадой на дому.

В клинических рекомендациях представлены схемы в виде таблиц АБТ при высевах различных возбудителей (препараты, дозировки и кратность введения).

S. aureus – один из значимых патогенов при МВ. Подавляющее число больных МВ являются его носителями. В России профилактическое применение АБП против *S. aureus* не используется. При ОРИ у пациентов со стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин / клавуланат, цефалоспорины II–III поколения, азитромицин.

Haemophilus influenzae может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ, особенно в раннем возрасте. Эта бактериальная инфекция часто развивается на фоне ОРИ, поэтому АБТ с профилактической целью назначается как без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при обострении. Применяется 1 АБП согласно антибиотикограмме. Реже, при сохранении признаков обострения и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется курс АБТ внутривенно (цефтриаксон или другие цефалоспорины). Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината при лечении ОРИ и легких обострений бронхита при МВ у пациентов с инфекцией, вызванной *S. aureus* и *H. influenzae* в дыхательном тракте. Применение комбинированного препарата, который содержит АБП широкого спектра действия тиамфеникол и муколитический препарат с доказанным антиоксидантным действием ацетилцистеин в виде ингаляционной терапии позволяет избежать побочных эффектов, свойственных системным АБП.

По результатам эпидемиологических исследований продемонстрировано, что MRSA ассоциируется со сниженной легочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. В настоящее время подходы к лечению различны – от наблюдения за больными до проведения внутривенной терапии. Выбор лечения определяется рядом факторов – характером инфекции (первичный высеv микроорганизма или его персистенция), тяжестью симптомов и наличием АБП, к которым чувствителен микроорганизм. Несмотря на значительно меньшую распространенность MRSA в Европе, в большинстве европейских центров МВ используются достаточно агрессивные схемы лечения, нацеленные на эрадикацию возбудителя.

При первичном высеве MRSA у стабильных пациентов (вне обострения хронического воспалительного процесса) в качестве 1-й линии терапии рекомендуется назначение 2 АБП *per os* в течение 1–3 мес., чаще это комбинация рифампицина с фузидовой кислотой или сульфаметоксазол + триметоприм.

С учетом знаний о местах возможной колонизации MRSA параллельно, одновременно с началом эрадикационной терапии, необходима обработка кожи, по-

лости носа, ротоглотки и дезинфекция окружающей среды следующими антисептическими средствами:

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

При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса) проводится внутривенная или пероральная терапия в течение 2 нед. линезолидом или тейкопланином, прочими АБП, активными в отношении MRSA.

Особое место в Клинических рекомендациях занимает терапия при **синегнойной инфекции**. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* приводит к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивную недостаточность и снижение продолжительности жизни. Убедительно доказано клиническое преимущество превентивных мер хронической инфекции и ранней эрадикации *P. aeruginosa*.

При выявлении в мокроте / бронхиальном секрете *P. aeruginosa* рекомендуется одновременное назначение 2–3 АБП разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*).

Наиболее часто применяются комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами III–IV поколения (табл. 2). Целесообразно периодически менять комбинации АБП, эффективные в отношении *P. aeruginosa*. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к АБП не всегда

Таблица 2
Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты / бронхиального секрета *P. aeruginosa*

*Antibiotics used in cystic fibrosis patients with a *P. aeruginosa*-positive sputum / bronchial secretion culture*

АБП	Суточная доза для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения в сутки
Амикацин	20–30 мг / кг	700–1 500 г	в/в	1
Гентамицин, тобрамицин	10 мг / кг	10 мг / кг	в/в	1
Ципрофлоксацин (детям в возрасте до 5 лет – по решению врачебной комиссии)	моложе 1 мес. – 30 мг / кг; старше 1 мес. – 40 мг / кг (750 мг – <i>max</i>)	1,5–2,25 г	внутри	2
	10 мг / кг	800 мг	в/в	2

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 142

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 141

Левифлоксацин (детям в возрасте до 18 лет – по решению врачебной комиссии)	16–20 мг / кг	500–1 000 мг в сутки	внутрь	1–2
	16–20 мг / кг	1 000 мг	в/в	2
Цефтазидим	150–250 мг / кг	6–9 г	в/в	2–3
Цефепим (детям в возрасте до 2 мес. жизни – по решению врачебной комиссии)	100–150 мг / кг	4–6 г	в/в	2–3
Цефепим + сульбактам (противопоказан детям в возрасте до 2 мес. жизни)	У детей с 2 мес. – 50–80 мг / кг	4 г	в/в	2–3
Цефтазидим + авибактам	У детей в возрасте до 18 лет не применяется	6 000 / 1 500 мг	в/в	3
Пиперациллин + тазобактам (детям в возрасте до 2 лет – по решению врачебной комиссии)	270–360 мг / кг	13,5 г	в/в	3–4
Цефоперазон / сульбактам	150–200 мг / кг	8 г	в/в	2
Азтреонам (противопоказан детям в возрасте до 9 мес. жизни)	150–250 мг / кг	8 г	в/в	4
Имипенем + циластатин (противопоказан детям в возрасте до 3 мес. жизни)	50–100 мг / кг по имипенему	2–4 г	в/в	3–4
Меропенем (противопоказан детям в возрасте до 3 мес. жизни)	60–120 мг / кг	3–6 г	в/в	3
Дорипенем	У детей в возрасте до 18 лет не применяется	3 000 мг	в/в	3
Фосфомицин (детям в возрасте до 12 лет – по решению врачебной комиссии)	0,2–0,4 г / кг	10–12 г	в/в	3–4

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; в/в – внутривенно; применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note: using of a medicinal product in children outside of those registered in the instructions for the medicinal product indications are carried out by the decision of the medical commission, with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any), subject to signed informed consent of the parents (legal representative) and the child over the age of 15 years.

полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

При хронической колонизации нижних ДП *P. aeruginosa* в целях увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение **профилактических** курсов АБТ. Однако следует помнить о том, что проведение профилактических курсов АБТ практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов только при своевременной смене применяемых препаратов.

При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе следует увеличивать продолжительность курсов АБТ ≥ 3 нед., использовать внутривенный способ введения и / или сокращать интервалы между курсами и / или между курсами применять ципрофлоксацин.

Стратегия антибактериальной терапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе. Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве

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

- ингаляции тобрамицина в виде раствора 300 мг 2 раза в день или капсул с порошком для ингаляций

112 мг 2 раза в день в течение 28 дней, возможна комбинация с ципрофлоксацином (табл. 3) в течение 3 нед.

или

- комбинация ингаляционного колестиметата натрия (1 млн ед. 2 раза в день у детей моложе 8–10 лет, 2 млн ед. 2 раза в день у пациентов 8–10 лет и старше) (детям моложе 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) в течение 3 мес. в сочетании с ципрофлоксацином *per os* из расчета 30–40 мг / кг в сутки в 2 приема в течение от 3 нед. до 3 мес. в зависимости от возраста.

В настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина доказана у детей с 6-месячного возраста. При назначении ингаляционного АБП впервые первая ингаляция должна проводиться под врачебным наблюдением. При наличии явлений бронхоспазма за 10–15 мин до ингаляции следует использовать бронхолитические препараты.

Через 7–14 дней после окончания курса АБТ необходимо провести бактериологическое исследование мокроты (глубокий орофарингеальный мазок) для оценки эффективности эрадикационной терапии.

У стабильных пациентов с более тяжелым заболеванием легких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазов, низких функциональных показателей) в отсутствие должного бактериологического контроля (реже 1 раза в 3 мес.) возможно иницирующее длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3–6 мес. (по решению лечащего врача). Возможно добавление

к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3–4 нед. Эти положения указаны впервые.

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолегочного процесса у некомплаентных пациентов рекомендован 2-недельный курс внутривенной комбинированной (2 препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя. Предпочтительны комбинации цефтазида с аминогликозидами (тобрамицин или амикацин). В случае сочетания *P. aeruginosa* с *S. aureus* рекомендуется комбинация меропенема с тобрамицином или амикацином (табл. 3). Контроль эффективности также показан через 7–14 дней после окончания терапии.

При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты у пациентов с МВ зна-

чительно выше, чем при хронической. По данным многолетних исследований показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* более чем у 80 % пациентов с МВ.

Если эрадикации *P. aeruginosa* после проведенного курса АБТ не произошло и у пациента развилась хроническая синегнойная инфекция (идентификация *P. aeruginosa* в > 50 % образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 мес.), рекомендуется назначение ингаляционной противосинегнойной терапии – тобрамицин (раствор или порошок для ингаляций) или колестиметат натрия (раствор для ингаляций) (см. табл. 3).

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

При инфицировании ВСС достоверно ухудшается клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов ВСС с применением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции. Однако доказательная база в отношении терапии ВСС в настоящее время невелика.

Терапия проводится как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса. Наиболее эффективна комбинация из 3 препаратов курсом > 3 нед. или комбинациям внутривенного и ингаляционного и / или перорального пути введения АБП.

Наибольшая активность *in vitro* сохраняется при приеме цефтазида, пиперациллина + тазобактам, меропенема, имипенема, сульфаметоксазола + триметоприм, и тетрациклинов. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, сульфаметоксазол + триметоприм, пиперацилин + тазобактам, доксициклин и цефтазидим.

Для оптимизации исходов «*cepacia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения сульфаметоксазола + триметоприм. Эффективно применение 3-компонентной схемы внутривенного введения меропенема, тобрамицина с цефтазидимом в течение ≥ 2 нед.

Эффективна длительная (от 3 до 12 нед.) терапия пероральными препаратами сульфаметоксазол + триметоприм и / или доксициклин и / или хлорамфеникол (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции ВСС рекомендуется прием таблетированных форм сульфаметоксазола + триметоприм.

Большинство микроорганизмов ВСС демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным АБП, включая природную резистентность к колестиметату натрия и аминогликозидам. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина.

В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия «*cepacia syndrome*») допустимо сочетание 2 β-лактамов АБП (внутривенно + внутривенно и внутривенно + ингаляционно) и применения сверхвысоких доз АБП (по решению консилиума или врачебной комиссии). Имеется положительный опыт

Таблица 3
Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции
Table 3
A scheme of antibiotic therapy for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection

Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг интермиттирующими курсами 28 дней приема / 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
Ингаляции тобрамицина в капсулах с порошком для ингаляций 112 мг (4 капсулы) 2 раза в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема / 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
Раствор для ингаляций колестиметат натрия 1–4 млн ед. / 24 ч постоянно или другой АБП в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочкой
У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной АБТ основной режим терапии включает 2-недельный курс в/в антимикробной терапии каждые 3 мес.
Препараты для внутривенного введения:
Тобрамицин 10 мг / кг
или
Амикацин 20 мг / кг 1 раз в день + (в сочетании с) цефтазидим 150–200 мг / кг в день в/в
или
Меропенем 60–120 мг / кг / 24 ч в/в
или
Другой АБП, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности – увеличение продолжительности в/в курсов АБТ до 3 нед.
и / или
Сокращение интервалов между курсами
и / или
Ципрофлоксацин / офлоксацин 20–40 мг / кг в сутки внутрь между курсами в/в АБТ, а также непрерывная ингаляционная АБТ курсами тобрамицина и колестиметата натрия

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; АБТ – антибактериальная терапия; в/в – внутривенно; применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note: the use of a medicinal product in children outside the indications registered in the instructions for the medicinal product is carried out by the decision of the medical commission, with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any), subject to the signed informed consent of the parents (legal representative) and the child over 15 years of age.

применения 3 β-лактамов АБП, включая 2 карбапенема. Целесообразна ротация и наращивание доз АБП до стабилизации клинико-рентгенологической и лабораторной картины.

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина (раствор или порошок для ингаляций), а также меропенема и цефтазида, предназначенных для внутривенного использования. Возможно также ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината. Выбор ингаляционного АБП зависит от клинической эффективности, переносимости и чувствительности по результатам посева мокроты.

Об эрадикации ВСС можно судить только через 1 год после последнего положительного результата посева при условии как минимум 3 отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении пациентов с положительными результатами посевов на ВСС проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

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

При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.* применяется АБТ в соответствии с чувствительностью микроорганизма. *Achromobacter spp.* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленку, чем объясняются неудачи эрадикационной АБТ микроорганизма при хронической инфекции. Повторный высев *Achromobacter spp.*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с хронической синегнойной инфекцией.

Для внутривенного введения применяются пиперацillin + тазобактам, меропенем и сульфаметоксазол + триметоприм, цефтазидим, цефепим; ингаляционно — колистиметат натрия, цефтазидим (для инъекционного применения).

Пациентам с МВ при 1-м высеве *Achromobacter spp.* или при обострении бронхолегочного процесса, связанного с *Achromobacter spp.*, рекомендовано внутривенное введение комбинации 2 АБП различных классов курсом 14–21 день с целью эрадикации возбудителя:

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

Альтернативная терапия: меропенем + миноциклин / левофлоксацин + хлорамфеникол + ингаляции колистиметата натрия.

После основного курса АБТ назначаются ингаляции колистиметата натрия на 3 мес. Можно использовать комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота (или сульфаметоксазол + триметоприм) в течение 1 мес.

При хронической инфекции *Achromobacter spp.* длительно применяются следующие виды ингаляций:

- 1-я линия — колистиметат натрия;
- 2-я линия — меропенем;

- альтернативная терапия — цефтазидим и тобрамицин (раствор или капсулы с порошком);
- 3-я линия — лечение обострений комбинацией 2 антисинегнойных АБП различных классов.

Обсуждение

Данный обзор посвящен патологии нижних отделов дыхательного тракта при МВ, который характеризуется полиорганным поражением. Рекомендации экспертов по различным вопросам можно изучить в соответствующих разделах клинических рекомендаций.

В целом обновленные клинические рекомендации для детей и взрослых пациентов «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) стали полноценным руководством для врачей различных специальностей по диагностике и лечению заболевания в соответствии с международными рекомендациями и национальным консенсусом по МВ [1–3, 5–7]. Существенно расширены по содержанию алгоритмы диагностики МВ, включающие трехэтапную стратегию ДНК-диагностики, функциональные методы оценки работы CFTR (хлорного) канала, подходов к лабораторной и инструментальной диагностике поражения дыхательной и других систем, диагностике микробно-воспалительного процесса, микробиологическому мониторингу и всех основных терапевтических подходов. Особенно подробно описаны АБТ с дозировками препаратов и продолжительность курсов.

В ближайшее время клинические рекомендации будут пересматриваться. Причиной является регистрация в Российской Федерации первого лекарственного таргетного препарата ивакафтор-лумакафтор, направленного на коррекцию нарушений функции белка у пациентов-гомозигот по мутации F508del в гене *CFTR*. Высокая эффективность таргетной терапии подтверждена клиническим опытом специалистов разных стран, в которых она широко используется [8–10].

Заключение

Благодаря единым клиническим рекомендациям для детей и взрослых вырабатывается общая тактика диагностики, терапии и динамического наблюдения пациентов с МВ в Российской Федерации, при которой обеспечивается преемственность между педиатрической и терапевтической службами оказания медицинской помощи.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2018.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Royal Brompton and Harefield hospital. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 2020. The 8th Edn. Available at: www.rbht.nhs.uk/childrencf

4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
5. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
6. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153 (2): S4–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Wu H.X., Zhu M., Xiong X.F. et al. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (2): 451–461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4.
9. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
10. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Royal Brompton and Harefield hospital. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 2020. The 8th Edn. Available at: www.rbht.nhs.uk/childrencf
4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
5. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
6. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153 (2): S4–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Wu H.X., Zhu M., Xiong X.F. et al. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (2): 451–461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4.
9. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
10. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

Поступила: 07.02.21

Принята к печати: 25.02.21

References

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2018 (in Russian).

Received: February 07, 2021

Accepted for publication: February 25, 2021

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Елена И. Кондратьева, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of Genetics Department of Respiratory System Diseases, Higher and Additional Professional Education Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Hospital Infections, Honorary

Academician N.F.Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Genetics Department of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 468-87-89; oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Ol'ga I. Simonova, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonary Department, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia, Professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (910) 468-87-89; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000000223679920>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии Инсти-

тута клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia, Head of the Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute, Pediatrics and Child Health Research Institute, "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Ministry of Education and Science of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; President of the Pediatricians Union of Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-373>)

Tat'yana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapeutic Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-373>)

Кутев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации медицинских генетиков, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief supernumerary specialist in medical genetics, Healthcare Ministry of Russia, President of the Association of Medical Genetics, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — написание текста рукописи, обсуждение, редактирование текста рукописи (10 %)

Амелина Е.Л. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Чернуха М.Ю. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Шерман В.Д. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Красовский С.А. — обсуждение текста рукописи (10 %)

Каширская Н.Ю. — перевод и обсуждение текста рукописи (10 %)

Симонова О.И. — написание и обсуждение текста рукописи (10 %)

Авдеев С.Н. — редактирование текста рукописи (8 %)

Намазова-Баранова Л.С. — редактирование текста рукописи (7 %)

Гембицкая Т.Е. — редактирование текста рукописи (7 %)

Кутев С.И. — редактирование текста рукописи (8 %)

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — writing the text of the manuscript, discussion, the manuscript text editing (10%)

Amelina E.L. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Chernukha M.Yu. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Sherman V.D. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Krasovskiy S.A. — discussion of the text of the manuscript (10%)

Kashirskaya N.Yu. — translation and discussion the text of the manuscript (10%)

Simonova O.I. — writing and discussing the text of the manuscript (10%)

Avdeev S.N. — the manuscript text editing (8%)

Namazova-Baranova L.S. — the manuscript text editing (7%)

Gembitskaya T.E. — the manuscript text editing (7%)

Kutsev S.I. — the manuscript text editing (8%)