## Приложение к приказу

**№\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**от\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 г.**

**УТВЕРЖДАЮ**

**Главный врач ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»**

# \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Одинаева Н.Д.

**«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 г.**

**Клинический протокол наблюдения больных муковисцидозом**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Московская область

2018 г.

**Протокол наблюдения больных муковисцидозом**

разработан специалистами отделения муковисцидоза Московского областного клинико-диагностического центра для детей.

Авторский коллектив:проф., д.м.н. Кондратьева Е.И**.,** к.м.н. Шерман В.Д., к.м.н. Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К.

**Аннотация:** Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR*, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Муковисцидоз характеризуются выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом с поражением экзокринных желез респираторного тракта, системы пищеварения (в первую очередь поджелудочной железы и печени), урогенитального тракта, и специфическим изменением потовых желез. Частота по неонатальному скринингу 1:2500–3000 новорожденных в Европе, в РФ по данным на 2016 год -1:8 788. Известно, что чем раньше начата терапия МВ, тем лучше прогноз заболевания и качество жизни больного. Терапия преследует три основные цели: уменьшение бронхиальной обструкции, борьба с инфекцией, поддержание нутритивного статуса.

В протоколе представлена современная информация о заболевании, полезная для участковых врачей педиатров и врачей различных специальностей, работающих с муковисцидозом в московской области.

**Протокол создан на основе:**

1. **Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей», 2016 http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\_mv.pdf**
2. **Кондратьева Е.И., Каширская Н. Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»**

**ООО «Компания БОРГЕС», 2016, 2015 с.** [**http://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\_consensus\_2017.pdf**](http://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)

1. **Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. N 1605н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)" (Стандарт медицинской помощи больным муковисцидозом** [**http://www.zakonprost.ru/content/base/part/431701**](http://www.zakonprost.ru/content/base/part/431701)**)**
2. **Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. ХVIII, 2017. Под ред. А. Г. Чучалина, А. Л. Хохлова.**

Протокол одобрен на заседании Этического комитета №2 от 22 февраля 2018 г.

Обязательными компонентами терапии первых лет жизни являются: диета и потребление адекватного количества соли, заместительная ферментотерапия; витаминотерапия; гепатотропные препараты; муколитики и кинезитерапия. При появлении симптомов поражения легких и бронхиального дерева обязательными составляющими комплексного лечения больных МВ являются: антимикробная терапия; муко- и бронхолитическая терапия; физиотерапия или кинезитерапия. При появлении осложнений МВ назначается их лечение.

***Диета и ферментная терапия***

Особенности диеты при МВ: повышение калорийности (на 50 – 90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес, и на 50% по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста и пола), высокое содержание белка, значительное повышение содержания жира. Потери жира происходят даже при оптимальной заместительной ферментной терапии и составляют до 10% -20%, по сравнению с <5% у здоровых лиц. Рекомендуется поступление минимум 40% от общего количества калорий из жира и 20% калорий из белка. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес. В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий свыше рекомендуемых возрастных норм: 1-2-года +200 ккал/сут, 3 – 5 лет + 400 ккал/сут, 6-11 лет - + 600 ккал/сут, старше 12 лет - + 800 – 1000 ккал/сут.

Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): 3 основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных приема пищи (2-й завтрак, полдник, на ночь). Питание должно быть «плотным». 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 бронхо-легочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические (гиперкалорийные смеси 1,5 ккал\мл и более).

Таблица 1. **Продукты и смеси для лечебного питания для больных муковисцидозом различного возраста** (перечислены продукты и смеси, зарегистрированные и доступные на Российском рынке)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель** | **Применение, предназначение** |
| \*\*На основе цельных белков молока или частичного гидролиза белка\*\*\* | Цистилак (Нутриция, Голландия)# | Специализированная смесь для смешанного/искусственного  вскармливания детей с МВ 1 года жизни и для дополнительного питания детей с МВ старше 1 года |
| Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ:  Пре-Нутрилак («Инфаприм», Россия),  Пре-Нан («Нестле», Швейцария);  Пре-Нутрилон («Нутриция», Голландия), Симилак Особая Забота («Эбботт», США), Фрисо-Пре («Фрисленд», Голландия). Для детей старше 5-6 мес, получающих прикорм, – Хумана ЛП + СЦТ («Хумана», Германия) | Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию |
| Смеси для энтерального питания для детей от 1 года: Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, НутриниДринк, («Нутриция», Голландия),  Клинутрен Юниор, («Нестле», Швейцария), ПедиаШур Малоежка, ПедиаШур 1,5 с пищевыми волокнами («Эбботт», США). | Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 6-10 лет |
| Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, Нутриэн Иммун, Нутриэн Пульмо,  Нутриэн Остео («Инфаприм», Россия),  Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум,  Изосурс («Нестле», Швейцария), Нутризон#,  Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон  Энергия («Нутриция», Голландия), Эншур 2  («Эбботт», США), Суппортан («Фрезениус Каби», Германия), Нутрикомп («Б. Браун», Германия) и др. | Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация |
| На основе белков молока\*\* | Нутриэн Диабет («Инфаприм», Россия)  Нутризон Эдванст Диазон# («Нутриция», Голландия)  Нутрикомп Диабет Ликвид («Б. Браун», Германия)  Новасурс Диабет Плюс («Нестле», Швейцария)  Дибен («Фрезениус Каби», Германия) | Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей старше 6 лет и взрослых с МВ и ассоциированным сахарным диабетом |
| На основе глубоких гидролизатов белка, с включением СЦТ в состав жирового компонента\* | Нутрилак-пептиди СЦТ («Инфаприм», Россия); Нутрилон-Пепти Гастро-, Пептикейт («Нутриция», Голландия), Альфаре («Нестле», Швейцария) | Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с рождения до 1 года с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам коровьего молока |
| Пептамен Юниор («Нестле», Швейцария) | Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей от 1 года до 6 лет с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам молока |
| Пептамен, Пептамен Энтерал, Пептамен АФ («Нестле», Швейцария)  Нутризон Эдванст Пептисорб («Нутриция», Голландия)  Сурвимед («Фрезениус Каби», Германия)  Нутрикомп Пептид Ликвид («Б. Браун», Германия) | Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей старше 3 лет и взрослых с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции |
| Молочные коктейли и высококалорийные пудинги\*\* | Нутридринк; Нутридринк Крем 4 вкуса;  Фортикер 3 вкуса («Нутриция», Голландия)  Суппортан («Фрезениус», Германия)  Нутрикомп Дринк плюс («Б. Браун,  Германия) | Дополнительное высококалорийное питание для детей старше 3 лет и взрослых. Принимается между приемами основной пищи |
| Масла, содержащие среднецепочечные триглицериды | Ликвиджен («Нутриция», Голландия)# Масла Ceres («д-р Шер», Италия) | Дополнительный источник калорий за счет среднецепочечных триглицеридов. Добавляется в смеси и блюда для увеличения калорийности при невозможности компенсировать стеаторею |

\*, \*\*При использовании данных продуктов требуется дополнительный прием панкреатических ферментов, \*В меньшей дозе, \*\*В большей дозе, т.к. в состав входят обычные жиры.

\*\*\*Смеси содержат частично гидролизованный белок.

#Внесены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2016 год, утвержденный Правительством РФ от 14 октября 2015 г. №2052р.

***Ферментная терапия.***

В соответствии с Рекомендациями Европейского консенсуса по заместительной терапии панкреатическими ферментами ([Панкреатин](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1891.htm) Код ATX: A09AA02) при муковисцидозе следует применять современные препараты в микросферической форме. На Российском фармацевтическом рынке в настоящее время имеются следующие микросферические препараты:

панкреатин, минимикросферы кишечнорастворимые Креон (Эбботт Продактс ГмбХ, Германия) 10 000, 25 000, 40 000ЕД; флаконы по 20 г.

мини-таблетки Пангрол 10000ЕД, 25000ЕД (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия).

В международном исследовании 1993-1995 г.г. по оценке эффективности, безопасности, влиянию на течение заболевание и качество жизни больных муковисцидозом препарата Креон было показано, что он в 2,5-3 раза эффективнее, чем таблетированные формы заместительных ферментных препаратов (Панзинорм, Мезим, Фестал и др.).

***Расчет дозы панкреатических ферментов*:** новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4 -1/3 капсулы препарата с активностью 10000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 400-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

Дети более старшего возраста и взрослые – стартовая доза составляет 10000-20000 ЕД липазы на один прием пищи (1-2 капсулы препарата с активностью 10000 ЕД липазы в капсуле) и половину дозы – на «перекус». В дальнейшем доза может повышаться до достижения необходимого клинического эффекта. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки или 4000 ЕД липазы/г потребленного жира.

***Выбор препарата.***

Последние годы практически все больные в РФ получают препараты Креон 10000 или Креон 25000,, которые позволяют длительное время поддерживать нормальный физический статус пациентам (уровень доказательности А). Для детей раннего возраста рекомендуется использовать Креон микро (20 г).

Для микротаблетированного полиферментного препарата Пангролимеется положительный опыт применения.

Микразим не рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом.

***Профилактика и терапия поражений печени.***

Для профилактической терапии цирроза и с целью улучшения реологических свойств и пассажа желчи используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Код АТХ: A05AA02.) - урсосан (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика, капсулы по 250 мг) и урософальк (Д-р Фальк Фарма ГмбХ, Германия, суспензия – 5 мл, капсулы -250 мг). Суточная доза составляет от 10 до 30 мг на кг массы тела.

***Витаминотерапия.***

Всем пациентам с МВ назначаются жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К). Ежегодно желательно проводить контроль уровня витаминов в крови. Содержание витамина Д оптимально определять в зимнее время года. ***Недопустимым является отмена витамина Д в летнее время года без согласования со специалистом по МВ.***

Таблица 2. **Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных МВ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Витамины** | **Характеристика больных** | **Дозы** |
| А | Все с ПН\* | 4000-10 000 МЕ/сут  1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1500 мкг) |
| D | Все с ПН\* | 800-10 000 МЕ/сут  1 капля Аквадетрим = 500 МЕ (12,5 мкг) |
| Е | Все: 0–6 мес  6–12 мес  1–4 года  4–10 лет  Старше 10 лет | 25 МЕ/сут (18,4 мг))  50 МЕ/сут (36,8 мг)   1. МЕ/сут (73,5 мг)   100–200 МЕ/сут (73,5–147,1 мг)  200–400 МЕ/сут (147,1–294,1 мг)  1 капля 10% р-ра = 2 МЕ (1,47 мг)  1 капля 30% р-ра = 6,5 МЕ (4,8 мг) |
| К | Все с ПН\* при патологии печени | 1 мг/сут – 10 мг/нед  10 мг/сут  1 таб. Викасола = 15 мг |
| Бета-каротин | Все с ПН\* | 0,5 – 1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут 1 капля Веторон-Е = 1 мг β-каротина |

\*ПН – панкреатическая недостаточность.

Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных МВ рекомендуется проводить ежегодно:

1. Витамин А (ретинол) ж,вк (Код АТХ A11CA) - норма: 30-72 нг/мл ;
2. Витамин Д (эргокальциферол) - норма: 30-100-150 нг/мл
3. Витамин Е α-токоферол/холестерин - норма: >0,7 мг/дл >5,4 мг/г
4. Витамин К (менадиона натрия бисульфит) (Код АТХ В02ВА) - контроль протромбинового времени.

**Ингаляционная терапия при муковисцидозе**

При муковисцидозе применяют ингаляции бронхолитиков, муколитиков, при необходимости глюкокортикоиды и антибактериальные препараты. Выбор ингаляционного антибактериального средства определяется видом патогенного микроорганизма.

Схема ингаляций при хроническом гнойном обструктивном бронхите включает несколько этапов:

* 1-й этап – ингаляция бронхолитика, чтобы максимально увеличить просвет и стабилизировать бронхи для адекватной вентиляции легких и удаления мокроты из бронхиального дерева;
* 2-й этап – ингаляция муколитика (может выполняться сразу после ингаляции брохолитика) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия;
* 3-й этап – проведение кинезитерапии (комплекса дыхательных упражнений) с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей;
* 4-й этап – ингаляция антибиотика через компрессорный ингалятор или порошка (назначается по показаниям);
* 5-й этап – ингаляция кортикостероидов (назначаются по показаниям)

***Бронхолитики.***

Степень бронхиальной обструкции при МВ снижают бронходилататоры. Бронходилататоры из группы β2-агонистов короткого и длительного действия являются стандартным компонентом базисной терапии МВ. Частая потребность (более 3-4 раз в сутки) является признаком недостаточного контроля за заболеванием и диктует необходимость исключения бронхиальной астмы. При обострении астмы, обструктивном бронхите и плохой переносимости ингаляционных антибиотиков и гипертонического раствора назначают β2агонисты короткого действия (сальбутамол, беродуал, фенотерол) через спейсер (у детей раннего возраста используется лицевая маска) или через небулайзер. Уровень доказательности – В. При сохраняющихся эпизодах одышки в течение дня и пробуждениях в ночные и предутренние часы назначаются пролонгированные бронхолитики (салметерол, формотерол, теопек) с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в составе комбинированных препаратов по программе (GINA (*Global Initiative For Asthma,* [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)). Согласно последнему предложению FDA (февраль 2010 г.) детям и подросткам, которые нуждаются в добавлении β2-агонистов длительного действия к терапии ИГКС, должны назначаться только препараты с фиксированной комбинацией, содержащие и ингаляционный кортикостероид, и β2-агонист длительного действия, для обеспечения комплаентности с применением обоих препаратов.

***Ингаляционные глюкокортикостероиды***.

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

Суспензия будесонида ( Код АТХ: D07AC09) для небулайзерной терапии у детей – один из наиболее изученных препаратов. В настоящее время опубликованы результаты более 15-ти рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности данного препарата у детей в возрасте от 3 мес. до 18 лет при бронхиальной обструкции разной степени тяжести.

***Муколитические средства.***

Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. **Общим правилом муколитической терапии являются достаточная гидратация больного и обязательное проведение кинезитерапии.** **Одновременное применение препаратов, подавляющих кашель, противопоказано.**

***Препарат Пульмозим (дорназа альфа),*** Код АТХ:[R05CB13](http://medicalhandbook.ru/component/search/?searchword=R05CB13&ordering=&searchphrase=all), генно-инженерный муколитик, имеет высокий уровень доказательности при терапии МВ за счет выраженного комплексного воздействия, прежде всего муколитического. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, и ее назначают всем больным со смешанной и респираторной формой МВ при установке диагноза, в т.ч. пациентам без клинических проявлений болезни. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержимому 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 раз/сут. У некоторых больных при тяжелом течении лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 раза/сут.

***Раствор NaCl 3-7%*.** В настоящее время при МВ широко используются в ингаляциях 2-3 раза в день в количестве 2,5 - 4 мл в зависимости от возраста. Стерильный раствор готовят в аптеке по рецептам, выписанным врачом. В 2016 году в России появился готовый к употреблению, содержащий разовые дозы, стерильный, не содержащий консервантов 7% раствор NaCl в сочетании с 0,1% гиалуроната натрия (или гиалуроновой кислоты) под названием Гианеб.

***Маннитол (mannitol)*** Код ATX: [R05CB16](https://www.vidal.ru/drugs/atc/r05cb16). **п**оказал высокую эффективность и безопасность. Бронхитол (маннитол (*mannitol*), сухой пор. д/инг. обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. Маннитол является веществом с высокой молекулярной массой, препарат улучшает гидратацию дыхательных путей, способствуя диффузии внеклеточной жидкости. Назначается по 400 мг 2 раза в день. Для этого требуется вдыхание содержимого 10 капсул 40 мг с помощью ингалятора 2 раза в день. Каждая капсула обеспечивает дозу около 32 мг. Дозы должны приниматься утром и вечером за 2-3 часа до сна.

***Ингаляционные антибактериальные препараты.***

Ингаляционная антибактериальная терапия (АТБ) назначается как самостоятельно, так и в комбинации с внутривенной и оральной антимикробной терапией. С учетом низких уровней антибиотиков в сыворотке крови при аэрозольном пути доставки препарата риск развития системных побочных эффектов ничтожен даже при длительном лечении и применении высоких доз. Выбор препарата определяется видом микроорганизма и состоянием больного.

Таблица 3**.** Ингаляционная антибактериальная терапия

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Антибиотики, применяемые при высеве В. Cepacia complex, Achromobacter sp.** | | | | |
| Цефтазидим  Код АТХ: J01DD02 \*\* | 3 г/сут 3 раза в день. | ингаляции | | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| Меропенем**ж**  Код АТХ: J01DH02 \*\* | 3 г/сут 3 раза в день | ингаляции | | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат\*  Код АТХ: J01BA02 \* | 125-250 -500 мг х 2- 3 раза в день | ингаляции | | 10-14 дней |
| **Антибиотики, применяемые при высеве Stenotrophomonas maltophilia** | | | | |
| Цефтазидим  Код АТХ: J01DD02 \*\* | 3 г/сут 3 раза в день | ингаляции | | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| **Антибиотики, применяемые при высеве MRSA** | | | | |
| Ванкомицин  Код АТХ: J01XA01 \*\* | 4 мг/кг /сут 4 раза | ингаляции | | 5 дней |
| **Антибиотики, применяемые при *Pseudomonas aeruginosa*** | | | | |
| Тобрамицин**ж**  Код АТХ: J01GB01\* | 300 мг на ингаляцию 2 раза в день | ингаляции | Курс 28 дней.  6 курсов в год при хронической инфекции | |
| Тобрамицин**ж**  Код АТХ: J01GB01 \* | 112 мг (4 капсулы) х 2раза в сутки | порошок | Курс 28 дней.  6 курсов в год при хронической инфекции | |
| Колистиметат натрия  Код АТХ: [J01XB01](http://www.rlsnet.ru/atc_index_id_2903.htm) \* | 500 тыс – 1-2 млн ЕД 2 раза в день | ингаляции | Ежедневно | |

\*Ингаляционные формы антибиотиков

\*\* Решение об использовании не зарегистрированного в инструкции к лекарственному средству способа введения, вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

***Ингаляционная терапия синегнойной инфекции***

Применение **тобрамицина** для ингаляций у больных МВ является оправданным с точки зрения доказательной медицины (А) и рекомендовано Международными Руководствами по лечению инфекции лёгких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Зарегистрированные на территории РФ ингаляционные формы тобрамицина рекомендованы также Европейским Консенсусом, пересмотр 2014 г. и Федеральным агентством по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания, FDA, США: в форме раствора для ингаляций – Брамитоб (тобрамицин, раствор для ингаляций 300мг\4мл, производства Кьези Фармацевтичи С.п.А., Италия) и порошка - Тоби Подхалер 112 мг (Новартис Фарма).

**Колистиметат натрия (Колистин)** также используется для первичной эрадикации, у детей раннего возраста и при непереносимости тобрамицина. Назначается в дозе 1-4 млн. Ед в сутки в 2 ингаляциях. Важной особенностью является практически полное отсутствие развития резистентности *Pseudomonas aeruginosa*к препарату даже при длительном его применении.

***Антибактериальная терапия.***

***Особенности АБТ при МВ***

1. При проведении АБТ следует ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма или ассоциации к антибиотикам. Антибактериальные средства против известного возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) следует назначать с учетом известной чувствительности или положительного эффекта при терапии предшествующего обострения легочной инфекции. Обнаружение in vitro резистентности к антибактериальным препаратам не является основанием для изменения лечения у пациентов, в случае если получен ответ на проводимую терапию.
2. Следует назначать максимальные возрастные дозы препаратов или дозы рекомендуемые для лечения МВ.
3. При тяжелом обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки препарата
4. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется.
5. Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного заболевания легких используется ингаляционная АБТ. Профилактическое применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется после окончания курса внутривенной терапии.
6. АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.
7. Курс лечения составляет в среднем 14-21 день и более.

***Показания для назначения антибиотиков при МВ:*** с профилактической целью, для первичной эрадикации возбудителей, для лечения хронической инфекции, для лечения обострений.

***Профилактическое назначение антибиотиков у детей с МВ*** против *Staphylococcus aureus в РФ* не используется*.* При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин клавуланат, цефалоспорины 2-3-го поколения, азитромицин. Если у пациента есть хроническая синегнойная инфекция, то для предотвращения ее обострения при возникновении острой респираторной инфекции рекомендуется назначать ципрофлоксацин.

***Назначение антибиотиков при обострении бронхолегочного процесса***

Выбор антибиотикадлялечения обострения бронхолегочного процесса определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью состояния.

**Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae***

Рекомендации по антибактериальной терапии *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae* представлены в таблицах 6.1 и 6/2. При стафилококковой инфекции антибактериальная терапия назначается при обострении процесса (пансинусит, обструктивный бронхит, пневмония, каждый случай ОРЗ) на срок 10-14 дней. При колонизации в дыхательном тракте антибактериальная терапия с профилактической целью не показана. (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**) [6, 14, 15].

**Таблица** 4. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антибиотик | Суточные дозы для детей | | Суточные дозы для взрослых | | Путь введения | | Кратность приема в день | |
| Амоксициллин+Кла вулановая кислота**ж,вк** (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02 | | 60-100 мг/кг | | 1,5-2 г | | Внутрь | | 2-3 | |
| Оксациллин**ж,вк**  Код АТХ: J01CF04 | | 100 мг/кг | | 2 г | | Внутрь | | 4 | |
| Цефалексин**ж,вк**Код АТХ: J01DB01 | | 25-50-100 мг/кг | |  | | Внутрь | | 3-4 | |
| Цефаклор  Код АТХ:J01DC04 | | 20-40 мг/кг  До 1 года 375мг  1-7 лет 500 мг  >7лет 1,5 г | | 1.5г | | Внутрь | | 3 | |
| Цефуроксим**ж,вк**  Код ATX[:J01DC02](http://03.crimea.com/spr_view.php?id=atc_J01DC02)    Цефуроксим  аксетил    Цефуроксим натрия | | 20 -30 мг      150- 200мг/кг | | 0,5 – 1 г      3–9 г | | Внутрь      В/в | | 2      3-4 | |
| Азитромицин**ж,вк**Код АТХ: J01FA10 | | >6мес-10мг/кгв день  15-25кг-200мг  26-35кг-300мг 36-45кг-400мг | | 500 мг | | Внутрь | | 1  Курс 7-10 дней | |
| Кларитромицин**ж,вк**Код АТХ: J01FA09 | | 15мг/кг  1-2 г-125 мг  3-6 лет-250 мг  7-9 лет-375 мг  >10 лет-500 мг | | 1г | | Внутрь | | 2 | |
| Джозамицин**ж,вк**  Код АТХ:J01FA07 | | 40–50 мг/кг | | 1-3г | | Внутрь | | 2-3 | |
| Клиндамицин**ж,вк**Код АТХ: J01FF01 | | 20-40 мг\кг | | 1,8г-2,4г | | Внутрь | | 3-4 | |
| Доксициклин**ж,вк**Код АТХ J01AA02 | | Детям с массой тела свыше 45 кг назначают в первый день лечения дозу из расчета 4 мг на 1 кг массы тела независимо от пути введения лекарства, а в последующие дни - из расчета 2-4 мг на 1 кг массы тела.  Детям с массой тела более  45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым | | 1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки | | Внутрь | | 1- 2 | |
| Ко-тримоксазол**ж,вк**Код АТХ: J01EE01 | | 6-10 мг\кг по триметоприму  До 5мес 240 мг 6 мес-5лет-480 мг 6-12лет-480 –960 мг  Старше 12 лет -1920 мг при тяжелой инфекции  возможно увеличение дозы на 50% | | 320мг по триметоприму  1600мг по сульфометоксазо  лу | | Внутрь | | 2-3 | |
| Рифампицинж \*  Код АТХ: J04AB02 | | 10-20 мг/кг | | 0,6-1,2г | | внутрь | | 2-4 | |
| Фузидовая кислота\* Код АТХ J01XC01 | | 40-60 мг/кг | | 2,25 г | | внутрь | | 3 | |

Примечание :\*- при сохранении симптомов на фоне обычной терапии MSSA и для MRSA

**Таблица** 5. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антибиотик | | Суточные дозы для детей | | Суточные дозы для взрослых | | Путь введения | | Кратность приема в день | |
| Амоксициллин+Кла вулановая кислота**ж,вк** (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02 | | 60-100 мг/кг | | 1,5-2 г | | Внутрь | | 2-3 |
| Цефаклор  Код АТХ:J01DC04 | | 20-40 мг/кг  До 1 года 375мг  1-7 лет 500 мг  >7лет 1,5 г | | 1.5г | | Внутрь | | 3 |
| Цефуроксим**ж,вк**  Код ATX[:J01DC02](http://03.crimea.com/spr_view.php?id=atc_J01DC02)    Цефуроксим  аксетил    Цефуроксим натрия | | 20 -30 мг      150- 200мг/кг | | 0,5 – 1 г      3–9 г | | Внутрь      В/в | | 2      3-4 |
| Цефиксим  Код ATX[:J01DD08](http://03.crimea.com/spr_view.php?id=atc_J01DD08) | | 8мг/кг  6мес-1год - 75мг  1-4 года-100мг 5-10 лет-200мг  11-12лет-300мг | | 400 мг | | Внутрь | | 1-2 |
| Цефтриаксон**ж**  Код АТХ:J01DD04 | | 50-80 мг/кг | | 4 г | | В/в | | 1-2 |
| Цефотаксим**ж**  Код АТХ J01DA10 | | 50-100 мг/кг | | 2-8 г | | В/в | | 2-4 |
| Азитромицин**ж,вк,** 1  Код АТХ: J01FA10 | | >6мес-10мг/кгв день  15-25кг-200мг  26-35кг-300мг 36-45кг-400мг | | 500 мг | | Внутрь | | 1  Курс 7-10 дней |
| Кларитромицин**ж,вк** , 1 Код АТХ: J01FA09 | | 15мг/кг  1-2 г-125 мг  3-6 лет-250 мг  7-9 лет-375 мг  >10 лет-500 мг | | 1г | | Внутрь | | 2 |
| Доксициклин**ж,вк**Код АТХ J01AA02 | | Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг  назначают в первый день лечения дозу из расчета 4 мг на 1 кг массы тела независимо от пути введения лекарства, а в последующие дни - из расчета 2-4 мг на 1 кг массы тела.  Детям с массой тела более  45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым | | 1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки | | Внутрь | | 1- 2 |
| Хлорамфеникол Код АТХ J01BA01 | | 50-100мг/кг | | 2-4г в | | внутрь | |  |

Примечание: \* в последние годы большинство штаммов *Haemophilus influenzae* в России умеренно резистентны к азитромицину и кларитромицину (МАКМАХ, НИИАХ, http://map.antibiotic.ru). Применение этих антибиотиков возможно только в случае выявленной чувствительности возбудителя.

### Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

Назначается:

- при колонизации *P. aeruginosa* (первичная эрадикация),

- при обострении,

- при ОРЗ;

- базисная терапия хронической инфекции ( таблица 7).

* Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, так как они увеличивают продолжительность жизни пациентов (128; 130; 131; 132; 133; 134). **(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).**
* При ОРЗ назначается пероральная терапия в домашних условиях. **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)**
* Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости P. aeruginosa и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами 3–4 поколения (Табл. 7). **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).**

**Таблица 6.** Антибиотики, применяемые у больных МВ, при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Антибиотик | Доза в сутки **д**ля детей | Суточные дозы для взрослых | Путь введения | Число приемов в день |
| Амикацин**ж**  Код АТХ: J01GB06 | 15-20 мг/кг | 700-1000 мг | В/в | 1-2 |
| Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3мг/л | | | |
| Гентамицин**ж**Код АТХ: S01AA11 Тобрамицин**ж**  Код АТХ: J01GB01 | 10 мг/кг | 10мг\кг | В/в | 1-2 |
| Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1час после введения 3-4 дозы более 10мг\л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) < 1мг/л | | | |
| Ципрофлоксацинж,вк \* Код АТХ: J01MA02 | 15-40 мг/кг | 1,5-2,25 г | внутрь | 2-3 |
| 10 мг/кг | 800 мг | В/в | 2 |
| Цефтазидим**ж**  Код АТХ: J01DD02 | 150-250 мг/кг | 6 –9 г | В/в | 2-3 |
| Цефепим**ж**  Код АТХ:J01DD08 | 100-150 мг/кг | 4-6 г | В/в | 2-3 |
| Пиперациллин+Тазоб актам  Код ATX: J01CR05 | 270-360 мг/кг | 13,5 г | В/в | 3-4 |
| Тикарциллин+Клавул ановая кислота Код АТХ: J01CR03 | 320-400 мг/кг | 9-18 г | В/в | 4 |
| Цефоперазон+Сульба ктам**ж**  Код АТХ: J01DD62 | 150-200 мг/кг | 8г | В/в | 2 |
| Азлоциллин  Код АТХ: J01CA09 | 300 мг/кг | 15 г | В/в | 3-4 |
| Азтреонам  Код АТХ: J01DF01 | 150-250 мг/кг | 8г | В/в | 4 |
| Имипенем+Циластат ин**ж**  Код АТХ: J01DH51 | 50-100 мг/кг в день по имипенему | 2-4 г | В/в | 3-4 |
| Меропенем**ж**  Код АТХ: J01DH02 | 60-120 мг/кг | 3-6 г | В/в | 3 |
| Колистиметат натрия Код ATX: J01XB01 | 50 тыс-75 тыс ЕД/кг | 6 млн ЕД | В/в | 3 |

\*Решение о применении лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра) консенсусом специалистов (в первый раз). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно применять в амбулаторных условиях.

**Комментарий:** *Вместе с тем проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов, но только при своевременной смене применяемых препаратов.*

*При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 недель и более, используя внутривенный способ введения, и (или) сокращать интервалы между курсами, и (или) между курсами принимать внутрь ципрофлоксацин* *и ингаляционные антибиотики.*

**Первичная эрадикация Pseudomonas aeruginosa**

Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции **(Сила рекомендации 1; уровень доказательств B)**

Лечение максимально эффективно при его проведении в течение первых 4 недель после выявления *Pseudomonas aeruginosa.* Обобщающие зарубежные консенсусы показали, что более эффективны пролонгированные курсы антибактериальной терапии до 6-12 месяцев.

Препаратом первой линии, особенно для детей первых лет жизни, является раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/4 мл в суточной дозе 600 мг или, при условии возможности обеспечения пациентом эффективного инспираторного потока более 30 л/мин, тобрамицин в порошке для ингаляций 112 мг х 2 раза/сут.. Оба препарата одобрены FDA, США. Трехмесячные курсы раствором колистиметата натрия 2-4 млн ЕД/24 ч рекомендуются при отсутствии тобрамицина для ингаляций как препарат 2-й линии (альтернативная терапия) в виду необходимости совмещать лечение с ципрофлоксацином и для профилактики антибиотикорезистентности. Выбор схемы терапии определяется индивидуальными особенностями и возможностями организовать терапию.

Внутривенная АБТ может использоваться для эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* при совпадении первичного высева с обострением бронхолегочного процесса, отсутствии возможности организовать ингаляционную терапию. Добавление системного антибиотика целесообразно при недостаточно отработанной технике ингаляций у маленьких детей. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с сохранной функцией почек ингаляционное применение тобрамицина 600 мг в сутки признано безопасным.

**Таблица 7** - Схемы эрадикационной антибактериальной терапии при первом высеве *P. aeruginosa* (Необходимо выбрать одну из схем терапии в зависимости от возможностей лекарственного обеспечения, регулярности наблюдения и обследования пациента.)\*

**1-я схема**

Проведение санитарно-эпидемических мероприятий

1. 1-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
2. 2-й месяц – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного высева.
3. 3-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)**

1. 4-й месяц – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного высева.
2. 5-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)**
3. Отрицательный посев мокроты – стоп-терапия.

|  |
| --- |
| В случае положительного высева после первого месяца ингаляций тобрамицином:   1. Ингаляции колистиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. 2. Ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день) 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.   При сохраняющемся высеве синегнойной палочки – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности действия. *Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин20 мг/кг 1раз в день или Тобрамицин 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) +Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или + Меропенем 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки* ***(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С****)*   1. Затем продолжение чередования ингаляций колистиметат натрия 1-2 млн х 2-3 раза в день с тобрамицином (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день) в течение 3 мес. 2. При сохраняющемся высеве синегнойной палочки:    1. ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х   2 раза в день) циклами по 28 дней 6 курсов в год   * 1. или ингаляции колистиметата натрия 1-2 млн х 2-3 раза в день постоянно   2. или чередование колистиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день с тобрамицином (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день), 6 курсов в год каждого. |
| **2-я схема**  Проведение санитарно-эпидемических мероприятий (см. раздел 4.4)   1. 1-й месяц    1. Ципрофлоксацин\* 30-40 мг/кг/сутки внутрь в 2 приема 1 мес.    2. Колистиметат натрия\* в ингаляциях 1-2 млн х 2 раза в день 1 мес.    3. Посев мокроты через 7-10 дней после окончания лечения. В случае отрицательного высева в группе детей до 3 лет без признаков поражения бронхолегочной системы терапию можно прекратить. Бактериологический контроль проводить ежемесячно до 6 мес. 2. 2-3-й месяц – колистиметат натрия в ингаляциях 1-2 млн х 2 раза в день 2 мес., ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сут в 2 приема 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.***(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)*** 3. При отрицательном высеве – продолжение ингаляций колистиметата натрия в ингаляциях 1-2 млн х 2 раза в день 3 мес. При сохраняющемся отрицательном высеве – стоп-терапия.   При сохраняющемся высеве синегнойной палочки – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности флоры действия.*Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин20 мг/кг 1раз в день или Тобрамицин 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) +Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или + Меропенем 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки* ***(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)***   1. После курса внутривенной терапии продолжить чередование ингаляций тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день) 28 дней, с колистиметатом натрия 1-2 млн х 2 раза в день, 1 мес. в течение 3 мес. (2 курса тобрамицина и 1 курс колистиметата натрия). 2. При сохраняющемся высеве синегнойной палочки терапия назначается по одному из нижеперечисленных вариантов с учетом чувствительности:    1. Ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день) циклами по 28 дней, 6 курсов в год.    2. Ингаляции колистиметата натрия 1-2 млн х 2-3 раза в день постоянно.    3. Чередование колистиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день с тобрамицином для ингаляций (раствор 300 мг/4 мл х 2 раза в день или порошок 112 мг х 2 раза в день), по 6 курсов в год каждого. Назначается при появлении мукоидной формы и/или увеличении степени обсемененности. |

\*Решение о применении лекарственного препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра) консенсусом специалистов (в первый раз). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно применять в амбулаторных условиях.

**Комментарии:** *FDA в 2010 г. одобрило препарат Азтреонам лизин, раствор для ингаляций для облегчения респираторных симптомов у пациентов с муковисцидозом, осложненным синегнойной палочкой. Эффективность и безопасность препарата не подтверждена у детей младше 7 лет. Азтреонам лизин, раствор для ингаляций назначают в дозе 75 мг три раза в день в течение 28 дней. В РФ препарат не зарегистрирован, применяется при непереносимости или неэффективности зарегистрированных препаратов (тобрамицина, колистиметата натрия) по решению консилиума специалистов и заявке на индивидуальную закупку.*

**Терапия интермиттирующей и хронической инфекции Pseudomonas aeruginosa**

При интермиттирующей инфекции Pseudomonas aeruginosa терапия соответствует лечению хронической инфекции. В многолетних исследованиях показано, что активная АБТ позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической Pseudomonas aeruginosa-инфекции более чем у 80% больных МВ. Назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин в форме раствора или порошка) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов АБТ и улучшить показатели функции внешнего дыхания (Табл. 9).

Таблица 9. Схема антибактериальной терапии при хронической и интермиттирующей синегнойной инфекции

|  |
| --- |
| Ингаляции тобрамицина в растворе 300 мг/4 мл или тобрамицина в порошке 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год ***(Сила рекомендации 1; уровень доказательств А),***  или раствор колистиметата натрия 2-4 млн ЕД/24 ч постоянно **(*Сила рекомендации 1; уровень доказательств B)***,  или чередование колистиметата натрия и тобрамицина в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки. **(*Сила рекомендации 1; уровень доказательств A)*** |
| У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями легочной инфекции, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает:  2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца. |
| **Препараты для внутривенного введения:** |
| Тобрамицин 10-12 мг/кг или амикацин 20 мг/кг 1 раз в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2 мкг/мл) + цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в, или + меропенем 60-120 мг/кг/24 ч в/в, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки. ***(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В****)* |
| При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед,. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина 20-40 мг/кг /сут. внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами тобрамицина и колистиметата натрия. |

**Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *Burkholderia cepacia complex***

Рекомендуется при инфицировании немедленное терапевтическое вмешательство вследствие ее высокой вирулентности. **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).**

**Комментарий:** *Инфицирование Burkholderia cepacia complex достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов Burkholderia cepacia complex c применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции* (120; 128)*.*

Рекомендовано при выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса руководствоваться следующими принципами (120; 128):

* 1. Комбинация из трёх препаратов является более эффективной. Курс от 3 недель и более.
  2. Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов.
  3. Наибольшую активность in vitro сохраняют Цефтазидим, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем, Имипенем, Ко-тримоксазол и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем, Тобрамицин, Ко-тримоксазол, Пиперацилин+Тазобактам, Доксициклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «cepacia syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения Ко-тримоксазола. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы в/венного введения Меропенема, Тобрамицина с Цефтазидимом в течение 2 -х недель и более (табл.10)
  4. Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Ко–тримаксозолом и /или Доксициклином и /или Хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex* рекомендуется прием таблетированных форм Ко-тримоксазола.
  5. Большинство микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия и Аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина.
  6. В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух β-лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).
* Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение Тобрамицина, Меронема и Цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования. (**Сила рекомендации** **2; уровень доказательств С**).

**Комментарий:** *об эрадикации Burkholderia cepacia complex можно судить только через год после последнего высева при условии, как минимум, трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты, а также ПЦР - диагностики. В отношении больных, высевающих Burkholderia cepacia complex, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.*

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

* При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.* рекомендовано соблюдение следующих правил антимикробной терапии:

1. При первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14-21 день. Назначается Колистиметат натрия на 3 месяца (внутривенная терапия и в ингаляциях), возможно в сочетании с пероральными антибиотиками. Можно использовать Амоксициллин+клавулановая кислота (или Ко-тримоксазол) в течение 1 месяца и ингаляции Колистиметата натрия в течение 3 месяцев.
2. При хронической инфекции используются длительно ингаляции Колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции Меропенема (2-я линия).
3. *Achromobacter spp* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биофильм, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.
4. Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter spp*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (табл. 10) **(Сила рекомендации 2 уровень доказательств С)**

**Комментарий*:*** *роль Achromobacter spp при МВ окончательно не определена, в связи с чем, чёткой стратегии относительно сроков и объёма лечения не разработано. Повторный высев Achromobacter spp, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител ассоциируется с более быстрым падением лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции и Burkholderia cepacia complex (к заболеванию предрасполагает иммунодефицит)*

**Таблица 8** - Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex, Achromobacter spp.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Суточная доза дети | Суточная  доза  Взрослые | Способ введения | Кратность введения |
|  |  |  |  |  |
| Цефтазидим**ж**  Код АТХ: J01DD02 | 300 мг/кг | 9 – 12г | В/в | 3 |
| Цефтазидим \*  Код АТХ: J01DD02 | В возрасте до 2 мес: 25– 50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут | 2 г | Ингаляции | 2 |
| Меропенем**ж**  Код АТХ: J01DH02 | 120 мг/кг | 6г | В/в | 3 |
| Меропенем\*  Код АТХ: J01DH02 | 250 мг -500 мг | - | Ингаляции | 2 |
| Пиперациллин+Тазобактам Код ATX: J01CR05 | 400-500 мг/кг | 13,5 | В/в | 3 |
| Ко-тримоксазол**ж,вк**Код АТХ: J01EE01 | 20мг/кг (по триметоприму) | 2880мг | В/в и внутрь | 3 |
| Доксициклин**ж,вк**  (старше 12 лет)  Код АТХ: A01AB22 | 100-200 мг | 1 день-200 мг затем 100 мг | Внутрь | 1 |
| Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01 | 50-100 мг\кг | 2 – 4 г | Внутрь В/в | 3-4 |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат\*  Код АТХ: J01BA02 | 500 -1000 мг | 1000мг | Ингаляции | 2 |
| Колистиметат натрия1  Код АТХ: [J01XB01](http://www.rlsnet.ru/atc_index_id_2903.htm) | 2-4 млн. ЕД | 2 – 4 млн ЕД | Ингаляции |  |

Примечание: 1 - для *Achromobacter spp.*

\* Решение о применении препарата без учета возрастных ограничений или использовании не зарегистрированного в инструкции лекарственного средства способа введения, принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

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

При первичном высеве *MRSA* у стабильных пациентов рекомендуется назначение в течение 1 месяца двух антибактериальных препаратов per os, чаще это комбинация рифампицина с фузидином натрия или ко-тримоксазолом. При этом необходимо помнить о гепатотоксичности препаратов. Возможной альтернативой является использование ванкомицина ингаляционно (off label, по решению врачебной комиссии).

**Комментарии:** *С учетом знаний о местах возможной колонизации MRSA (кожа, нос, ротоглотка), параллельно с медикаментозной терапией необходима местная обработка антисептиками в течение 5 дней и целый ряд профилактических мероприятий:*

*1) эндоназально мупироцин 2% («Бактробан») 2 раза в день,*

*2)обработка кожи хлоргексидина глюконатом 4% в течение 5 дней или еженедельно в течение 1 мес.,*

*3) полоскание полости рта в течение 2-х недель;*

*4) обработка поверхностей жилого помещения бактерицидными салфетками еженедельно в течение месяца;*

*5) ежедневная смена нательного белья,*

*6) стирка постельных принадлежностей, белья, полотенец в режиме высокой температуры еженедельно;*

*7) в начале эрадикационной терапии смена зубных щеток, расчесок, шариковых дезодорантов, губной помады.*

*8) Должны быть обследованы и санированы все члены семьи, а также домашние животные (кошки, собаки), в случае идентификации MRSA.*

* При наличии признаков обострения следует рассмотреть ванкомицин и тейкопланин, активные в отношении *MRSA* антибиотики для внутривенного применения в течение 2-х недель.
* При их неэффективности следует рассмотреть линезолид, доступный, как для внутривенного применения, так и per os. Его биодоступность при применении через рот составляет 100%, так что внутривенная форма требуется далеко не всегда.

**Комментарии:** *При применении линезолида необходимы:*

1. *мониторинг гемограммы;*
2. *при пролонгированных курсах (4 недели и более) линезолида рекомендуется назначение высоких доз пиридоксина (100 мг/сут);*
3. *регулярный офтальмологический контроль из-за рисков нейропатии зрительного нерва.*

* Решение о лечении хронической инфекции, обусловленной *MRSA*, инфекции основывается на клинических проявлениях заболевания лёгких, результатах функционального исследования.

**Сила рекомендации 2 уровень доказательств С**

Таблица 9. Антибиотики, применяемые при высеве *MRSA*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Суточная доза  дети | Суточная доза  Взрослые | Способ введения | Кратность введения |
| Ко-тримоксазол  Код АТХ: J01EE01 | 6-10 мг\кг по триметоприму  До 5мес 240 мг  6 мес-5лет-480 мг  6-12лет-480 –960 мг  Старше 12 лет -1920 мг | 1920 мг | внутрь | 2 |
| Линезолид  Код АТХ: J01XX08 | До 12 лет: 20 мг/кг (максимально 600 мг)  Старше 12 лет: 1200 мг | 1200 мг | Внутрь, в/в | 2 |
| Фузидиевая кислота  Код АТХ: J01XC01 | 40-60 мг/кг/сут  <1 года: 15мг/кг 3 раза в день  1-4 года: 250 мг 3 раза в день  5-12 лет: 500 мг 3 раза в день  > 12 лет: 750 мг 3 раза в день |  | внутрь | 3 |
| Рифампицин  Код АТХ: J04AB02 | 20 мг/кг (максимально 600 1200 мг) | 600-1200 мг | внутрь | 2 |
| Доксициклин  Код АТХ: J01AA02 | У пациентов старше 12 лет: 200 мг в первый день, далее 100 мг/сут | 200 мг | внутрь | 1 |
| Ванкомицин  Код АТХ: J01XA01 | 45 мг/кг | 2 г | В/в | 3-4 |
| Тейкопланин  Код АТХ: J01XA02 | 6-10 мг/кг | 800 мг | В/в | 1-2 |
| Ванкомицин\*  Код АТХ: J01XA01 | 500 мг + 10 мл стерильной воды, к 5 мл полученной смеси добавить 5 мл NaCl 0,9%  Для эрадикации в течение 5 дней  Можно применять для лечения хронической инфекции |  | Ингаляционно  С предварительной ингаляцией бронхолитика | 2 |

Примечание:\* Решение о применении препарата без учета возрастных ограничений или использовании не зарегистрированного в инструкции лекарственного средства способа введения, принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

**Антибактериальная терапия микозов.**

Чувствительность микромицетов к антимикотическим препаратам определяют согласно Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2017-04.

Выявление Candida spp. в БАЛ, мокроте и других респираторных субстратах не является признаком микоза легких и показанием для назначения противогрибковых ЛС (Категория А).

***2.4.7.1. Лечение аспергиллеза***

* При отсутствии клинических, КТ и лабораторных признаков микоза (аллергического бронхолегочного аспергиллеза, хронического аспергиллеза легких или инвазивного аспергиллеза) выявление Aspergillus spp. в БАЛ, мокроте и других респираторных субстратах следует расценивать как колонизацию дыхательных путей, которая не является показанием для назначения противогрибковых ЛС (Категория В).
* При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе проводят лечение противогрибковыми ЛС, иногда в сочетании с системными глюкокортикостероидами. Препараты выбора:

Вориконазол (Код ATX: J02AC03 (Voriconazole)). п/о 400 мг/сут (A II);

Итраконазол (Код ATX: J02AC02 (Itraconazole)) 200 - 400 мг/сут (A II).

* При хроническом аспергиллезе проводят длительную (3-6 месяцев) антимикотическую терапию в сочетании с хирургическим лечением. Препараты выбора - вориконазол и итраконазол, позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) или липидный комплекс Амфотерицина B назначают редко, в случае тяжелого состояния пациента и/или неэффективности азолов. Препараты выбора:

Вориконазол (Код ATX: J02AC03 (Voriconazole)) п/о 400 мг/сут (А II);

Итраконазол (Код ATX: J02AC02 (Itraconazole)) раствор для приема внутрь или капс. п/о 400 мг/сут (А II);

Позаконазол (Код АТХ: J02AC04 (Posaconazole)) п/о 800 мг/сут (В II)

* При инвазивном аспергиллезе легких необходима незамедлительная антимикотическая терапия в сочетании с устранением или снижением выраженности иммуносупрессии. Препарат выбора – вориконазол. Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь в случае инвазивного аспергиллеза не применяют в связи с вариабельной биодоступностью. Препарат выбора: вориконазол (Код ATX: J02AC03 (Voriconazole)) в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А I); у детей (2–12 лет): в/в 18 мг/ кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или п/о 18 мг/кг/сут (максимально 700 мг/сут).

Альтернативные препараты:

Каспофунгин (Код ATX: J02AX04 (Caspofungin)) в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (В II);

Липидный комплекс амфотерицина В (АТХ. J02AA01 (Amphotericin b [lipid complex]) в/в 5 мг/кг/сут (В II);

Микафунгин (Код ATX: J02AX05 (Micafungin)). в/в 100 мг/сут (С II).

**Комментарии:** *применение вориконазола разрешено с возраста 2 лет, позаконазола – 13 лет, итраконазола – 18 лет. При использовании триазольных ЛС следует учитывать межлекарственные взаимодействия. Для достижения эффекта и предупреждения НЯ показано определение концентрации триазольных ЛС в плазме крови.*

Решение о применении препарата (off label) без учета возрастных ограничений или использованием не зарегистрированного в инструкции лекарственного средства способа введения, принимается консилиумом специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

**Противовоспалительная терапия**

В качестве противовоспалительных препаратов применяются:

• макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин),

• нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен),

• системные и ингаляционные кортикостероиды (Преднизолон, будесонид).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название | Форма | Уровень  доказательности\*\* |
| Глюкокортикоиды  Низкие дозы преднизолона 0,3 - 0,5 мг /кг альтернирующими курсами  Или 1-2 мг/кг по показаниям | Перорально  Ингаляции | D  D |
| Нестероидные противовоспалительные препараты Ибупрофен | Перорально | В |
| Антибиотики  Азитромицин  Кларитромицин | Перорально  Перорально | В |

Показания для назначения преднизолона у больных муковисцидозом:

1. Тяжелое течение основного заболевания, обусловленное частыми обострениями легочной болезни с явлениями выраженной дыхательной недостаточности, обусловленной обширными поражениями легких в виде пневмонических очагов, диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов и эмфиземы.

2. Длительный воспалительный процесс, осложненный образованием ателектатических изменений в легких.

3. Выраженный и стойкий обструктивный синдром, рефрактерный к действию β2- агонистов.

Методика назначения преднизолона. Преднизолон назначается из расчета 1мг/кг (0,8-1,2 мг/кг) фактического веса. Препарат применяется внутрь с учетом суточного ритма в течение 15-20 дней, до получения признаков стабилизации клинического состояния. Далее доза постепенно снижается до 0,3-0,5 мг/кг/сутки, которую пациент принимает через день длительное время – альтернирующий курс приема преднизолона (АКП).

Методика назначения макролидных антибиотиков:

Азитромицин назначается в дозе 250 мг (больным с весом менее 40 кг) или 500 мг (больным с весом 40 кг и более) через два дня на третий, между приемами пищи.

Кларитромицин назначается в дозе 125 мг (больным с весом менее 40 кг) или 250 мг (больным с весом 40 кг и более) через день, независимо от приема пищи.

**Приложение 2**

**Наблюдение пациентов с установленным диагнозом и обследование пациентов из групп риска осуществляется в отделении муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД» по адресу г. Мытищи Московской обл., ул. Коминтерна, 24А, строение 1**

**Приложение 1**

**1 группа - пациенты с установленным диагнозом муковисцидоз**

**Плановый прием 1 раз в 2-3 месяца, дети первого года жизни – чаще. По индивидуальному плану наблюдения, установленному специалистом. Внеплановые приемы - по обстоятельствам.**

**Этап 1.** Детские поликлиники, КДЦ Московской области: направление пациента из группы риска, выдача направлений пациентам с установленным диагнозом.

Пациент должен при себе иметь: направление по форме 057 – у, выписка из амбулаторной карты форма 027-у, справка о контактах, справка о прививках, результаты анализов соскоба на энтеробиоз и анализа кала на я\г, результат посева мокроты или мазка из зева, сданные в профильных лабораториях (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, ГКБ №15 им. О.М.Филатова), не ранее, чем за 2-4 недели до приема в отделении МВ. Пациенты, обращающиеся впервые, должны предоставить также копии свидетельства о рождении, страхового полиса, паспорта одного из родителей, справку об инвалидности при ее наличии.

**Этап 2.** Регистратура отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД» г. **Мытищи (+7(495) 587 33 66)**

Запись на прием согласно результату посева из верхних дыхательных путей, полученному в специализированной бактериологической лаборатории (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, ГКБ №15 им. О.М.Филатова). В отделении муковисцидоза прием осуществляется по следующему графику: пн-ср – больные с грам «+» флорой, чт-пт – больные с грам «-» флорой. Пациенты, не имеющие свежего результата посева из указанных лабораторий, принимаются вне отделения и к обследованиям в учреждении не допускаются.

**Этап 3.** Консультация специалистов по муковисцидозу.

Консультации проводят врачи- педиатры отделения муковисцидоза:

* Кондратьева Елена Ивановна – врач-педиатр высшей категории (клинический фармаколог), д.м.н., проф., руководитель НКО муковисцидоза ФГБНУ МГНЦ, руководитель Российского центра муковисцидоза
* Шерман Виктория Давидовна – врач-педиатр высшей категории (врач функциональной диагностики), ст.н.с. НКО муковисцидоза, к.м.н., зав. медицинской частью,
* Воронкова Анна Юрьевна - врач-педиатр высшей категории, ст.н.с. НКО муковисцидоза, к.м.н.,
* Жекайте Елена Кястутисовна - врач-педиатр, н.с. НКО муковисцидоза,
* Будзинский Р.М. - врач-педиатр , пульмонолог, .н.с. НКО муковисцидоза,
* Максимычева Татьяна Юрьевна – врач-педиатр, диетолог

Прием ведет кинезитерапевт Васина Елена Вячеславовна

Продолжительность плановой консультации в отделении - 1 час,

Плановая консультация + спирометрия – 1час 20 мин,

Первичный прием при подтверждении диагноза 3 часа в условиях дневного стационара,

Прием и потовая проба при неподтвержденном диагнозе 1 час.

Прием и годовой эпикриз, оформление и переоформление инвалидности при условии готовности результатов на момент приема обследования – 2 часа.

Во время консультативного приема осуществляется оценка функции внешнего дыхания (детям от 5 лет), пульсоксиметрия, оценка физического развития, осмотр, назначается необходимое обследование, коррекция терапии и диеты, дальнейшей тактики ведения пациента, консультации узких специалистов, диетолога и кинезитерапевта.

В экстренных случаях ребенок госпитализируется в **ОРИТ МОНИКИ (консультации осуществляют специалисты отделения муковисцидоза МОКДЦД по запросу через главного врача МОКДЦД)**

**Госпитализация.**

Плановая - в одноместные палаты дневного стационара отделения ГБУЗ МО «МОКДЦД» г. **Мытищи. На госпитализацию в отделение муковисцидоза пациенты направляются только специалистами отделения.**

Экстренная – районные больницы или отделение реанимации и интенсивной терапии МОНИКИ с курацией или консультацией специалистами отделения муковисцидоза.

**Этап 4.** Выписка рецептов участковым врачом на основе рекомендаций врача отделения муковисцидоза и получение препаратов по месту жительства в аптечном пункте.

Организация динамического наблюдения за больными муковисцидозом.

Активное диспансерное наблюдение больных муковисцидозом проводится по схеме:

* дети до 3-х месяцев каждые 2 недели
* 3-6 мес. – 1 раз в мес.
* 6-12 мес. – 1 раз в 2 мес.
* после 12 мес. ежеквартально, при необходимости чаще.

**Схема амбулаторного ведения больных муковисцидозом**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид обследования | Плановый визит  (каждые 3 мес.) | Каждые  6 месяцев | Ежегодно |
| Жалобы, анамнез | **+** |  |  |
| Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой. | **+** |  |  |
| Клинический осмотр | **+** |  |  |
| Спирометрия\*\*\* | **+** |  |  |
| Пульсоксиметрия | **+** |  |  |
| Клинический анализ крови | **+** |  |  |
| Биохимический анализ крови\*\*\* |  | **+** |  |
| 25 OH D3 |  |  | **+** |
| Тест толерантности к глюкозе, суточное мониторирование гликемии\*\*\* |  |  | **+** |
| Микробиологический анализ мокроты | **+** |  |  |
| Копрология | **+** |  |  |
| Эластаза кала \* |  |  | **+** |
| ЭКГ, ЭХО- КГ |  |  | **+** |
| Бодиплетизмография\*\*\* |  |  | **+** |
| УЗИ органов брюшной полости |  |  | **+** |
| Рентгенография |  |  | **+** |
| КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям раньше) |  |  | **+** |
| КТ придаточных пазух носа (с 5 лет) |  |  | **+** |
| Остеоденситометрия\*\*\* |  |  | **+** |
| Консультация ЛОР |  | **+\*\*** |  |
| Консультация диетолога | **+** |  |  |
| Консультация психолога | **+** |  |  |
| Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов. | **+** |  |  |
| Консультация гастроэнтеролога |  | **+** |  |
| Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению | **+** |  |  |
| Годовой эпикриз (выписка на МСЭ) с рекомендациями и планом на год |  |  | **+** |
| Подписание информированного согласия и внесение данных больного в национальный регистр |  |  | **+** |

Примечание \* - для пациентов с диагнозом по МКБ 10 - Е.84.0.

\*\* -при наличии полисинусита и полипов носа - ежеквартально

\*\*\* - в отдельных возрастных группах с учетом возраста, особенности приведены в соответствующих главах консенсуса

**Лабораторные методы исследования при муковисцидозе**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| А09.05.008 | Исследование уровня трансферрина сыворотки крови | 0,2 | 1 |
| А09.05.012 | Исследование уровня общего глобулина в крови | 1 | 1 |
| А09.05.014 | Исследование уровня глобулиновых фракций в крови | 1 | 1 |
| А09.05.018 | Исследование уровня мочевой кислоты в крови | 1 | 1 |
| А09.05.024 | Исследование уровня общих липидов в крови | 0,5 | 1 |
| А09.05.025 | Исследование уровня триглицеридов в крови | 0,5 | 1 |
| А09.05.032 | Исследование уровня общего кальция в крови | 1 | 1 |
| А09.05.034 | Исследование уровня хлоридов в крови | 1 | 1 |
| А09.05.045 | Исследование уровня амилазы в крови | 0,5 | 1 |
| А09.05.048 | Исследование уровня плазминогена в крови | 0,1 | 1 |
| А09.05.049 | Исследование уровня факторов свертывания в крови | 0,1 | 1 |
| А09.05.054.001 | Исследование уровня сывороточного иммуноглобулина Е в крови | 0,8 | 1 |
| А09.05.206 | Исследование уровня ионизированного кальция в крови | 1 | 1 |
| А09.05.221 | Определение 1,25-ОН витамина Д в крови | 1 | 1 |
| А09.28.027 | Определение альфа-амилазы в моче | 0,1 | 1 |
| А12.05.005 | Определение основных групп крови (А, В, 0) | 0,1 | 1 |
| А12.05.006 | Определение резус-принадлежности | 0,1 | 1 |
| А12.05.014 | Исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактвированное | 0,1 | 2 |
| А12.06.011 | Проведение реакции Вассермана (RW) | 0,2 | 1 |
| А12.15.001 | Исследование обмена глюкозы | 1 | 1 |
| А26.06.006 | Определение антител к грибам рода аспергиллы (Aspergillus spp.) в крови | 0,5 | 1 |
| А26.06.036 | Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis В virus) в крови | 0,2 | 1 |
| А26.06.041 | Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis С virus) в крови | 0,2 | 1 |
| А26.06.048 | Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови | 0,2 | 1 |
| А26.06.049 | Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови | 0,2 | 1 |
| А26.09.001 | Микроскопическое исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis) | 0,7 | 1 |
| А26.09.002 | Бактериологическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis) | 0,05 | 1 |
| А26.09.010 | Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы | 1 | 2 |
| A26.09.011 | Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы | 0,3 | 1 |
| A26.09.029 | Микробиологическое исследование мокроты на грибы | 0,5 | 2 |
| А26.09.030 | Микробиологическое исследование лаважной жидкости на грибы | 0,1 | 1 |
| В03.016.003 | Общий (клинический) анализ крови развернутый | 1 | 2 |
| В03.016.004 | Анализ крови биохимический общетерапевтический | 1 | 2 |
| В03.016.006 | Анализ мочи общий | 1 | 2 |
| В03.016.007 | Комплекс исследований для оценки степени печеночно-клеточной недостаточности | 1 | 1 |
| В03.016.008 | Комплекс исследований для оценки повреждения клеток печени (степень цитолиза) | 1 | 1 |
| B03.016.009 | Комплекс исследований для оценки холестатического синдрома | 1 | 1 |
| В03.016.010 | Копрологическое исследование | 0,8 | 1 |

Примечание : \* согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. N 1605н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)"

**Приложение 3**. **Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей с муковисцидозом в МОНИКИ (отделение реанимации, хирургии) или ЦРБ МО или другие ЛПУ РФ**

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками ДН.
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся.
3. Пневмоторакс
4. Кровотечение из ВРВ пищевода, ВРВ верхних отделов желудка.
5. Признаки кишечной непроходимости
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттер синдром - гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов.
7. Необходимость проведения внутривенной антибактериальной терапии терапии при тяжелом обострении бронхолегочного процесса или полисинусита, отсутствии возможности проведения плановой внутривенной терапии или лечения обострения, не требующего круглосуточного наблюдения больного, в условиях дневного стационара или стационара на дому.
8. Необходимость планового оперативного вмешательства по сопутствующей патологии.
9. Установка венозных портов, наложение 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 несвязанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.

**Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей с муковисцидозом в отделение муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД» или ЦРБ МО:**

* + - 1. Плановая внутривенная антибактериальная терапия.
      2. Нетяжелое обострение бронхолегочного процесса или полисинусита.

**Приложение 4.**

**Мероприятия по профилактике перекрестной инфекции при МВ**

**Организация амбулаторной и стационарной помощи**

Прием пациентов с МВ не должен осуществляться в одних и тех же кабинетах поликлиник без соответствующего разделения по флоре и специальной обработки между ними. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», 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/) и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society.

* При организации стационарного лечения не допускается размещение 2-х и более больных МВ в одну палату, а также в палаты с пациентами с хронической инфекцией легких, иммунокомпрометированными больными. В этом случае возможно заражение больных друг от друга и развитие смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Размещение в боксы, оснащенные средствами и приборами для дезинфекции рук и воздуха с индивидуальным санузлом и душем, является приоритетным и обеспечивает профилактику инфицирования больных.
* 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 больнице пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом.

**Правила ожидания приема врача в поликлинике:**

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

**Правила нахождения больных МВ в стационаре**

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

Выполнение условий, перечисленных выше, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных МВ.