



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации (проект)

МУКОВИСЦИДОЗ (кистозный фиброз): эпидемиология и контроль хронической инфекции

МКБ 10: **E84**

Возрастная категория: **дети, взрослые**

ID: КР.....

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные организации:

- **Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»)**
- **Российское респираторное общество**
- **Педиатрическое респираторное общество**
- **Российское общество медицинских генетиков**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Ключевые слова	3
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация	5
1.1. Определение	5
1.2. Этиология и патогенез	5
1.3. Эпидемиология	7
1.3.1. Распространенность хронической инфекции легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации	7
1.3.2. Эпидемиология <i>S. aureus</i>	7
1.3.3. Эпидемиология неферментирующих грамотрицательных бактерий	9
1.3.4. Эпидемиология Микобактериальных инфекций	14
1.3.5. Эпидемиология анаэробных инфекций	16
1.3.6. Эпидемиология Аспергиллеза	16
1.3.7. Механизмы изменчивости основных возбудителей при хронической инфекции легких	18
1.4 Кодирование по МКБ 10	18
2. Диагностика	19
2.1. Методы идентификации <i>S. aureus</i> , MRSA и VISA (VRSA)	19
2.2. Методы идентификации <i>P. aeruginosa</i>	20
2.3. Идентификация и дифференциация бактерий комплекса <i>B. cepacia</i>	21
2.4. Идентификация <i>Achromobacter spp.</i>	21
2.5. Идентификация <i>S. maltophilia</i> и бактерий рода <i>Acinetobacter</i>	21
2.6. Методы идентификации микобактерий	22
2.7. Идентификация анаэробной инфекции	22
2.8. Идентификация <i>Aspergillus spp.</i>	22
2.9. Пациенты после трансплантации при муковисцидозе	23
3. Инфекционный контроль хронической инфекции легких	25
3.1. Эпидемиологический мониторинг (надзор) за инфекциями, вызванными бактериями <i>B. cepacia complex</i> , <i>Acromobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> и MRSA	25
3.1.1. Контроль микрофлоры дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом	26
3.1.2. Выявление источника, путей и факторов передачи	27
3.1.3. Мониторинг антибиотикочувствительности	28
3.2. Организация оказания помощи больным. Профилактика инфекции	29
3.2.1. Общие меры профилактики	29
3.2.2. Дезинфекция в амбулаторных условиях	30
3.2.3. Организация амбулаторной и стационарной помощи	30
3.2.4. Правила ожидания приема врача в поликлинике	30
3.2.5. Правила нахождения больных МВ в стационаре	31

3.2.6. Инженерный путь решения инфекционного контроля при планировке отделения, вентиляции.	31
3.2.7. Принципы размещения больных, правила движения пациентов и персонала в отделении.	31
3.2.8. Правила и методы обработки и смены ингаляторов, небулайзеров и дыхательных тренажеров (при индивидуальном использовании и в стационаре)	32
3.2.9. Организация обучения и досуга больных муковисцидозом.	35
3.2.10. Профилактика водного пути инфицирования.	36
3.2.11. Профилактика пищевого пути инфицирования.	36
3.2.12. Профилактика воздушно-капельного и контактного пути заражения.	37
4. Антибактериальная терапия при муковисцидозе: особенности.	38
4.1. Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте метициллин-чувствительного <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) и <i>Haemophilus influenzae</i>	39
4.2. Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте <i>P. aeruginosa</i>	44
4.2.1. Стратегия антибиотикотерапии <i>P. aeruginosa</i> инфекции при МВ.	45
4.2.2. Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте.	48
4.2.3. Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета <i>Achromobacter spp.</i>	49
4.2.4. Антибактериальная терапия при высеве MRSA (метициллин-резистентного стафилококка).	50
4.2.5. Антибактериальная терапия микобактериозов.	53
4.2.6. Антимикотическая терапия аспергиллеза.	60
5. Реабилитация (не применимо).	61
6. Критерии оценки качества медицинской помощи.	62
Список литературы.	64
Приложения.	73
Приложение А1. Состав рабочей группы.	73
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.	74
Приложение А3. Связанные документы.	77
Приложение А4. Требования к специалистам и вспомогательному персоналу.	78
Приложение А5. Требования к обеспечению безопасности труда медицинского персонала.	79
Приложение А6. Требования к материально-техническому обеспечению.	79
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.	80
Приложение В. Информация для пациента.	81
Приложение Г. Рисунки и таблицы.	82

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- Муковисцидоз
- Хроническая инфекция легких
- Перекрестная инфекция
- *Burkholderia cepacia complex*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Achromobacter spp.*
- MRSA
- Нетуберкулезные микобактерии
- *Aspergillus spp.*
- Инфекционный контроль
- Мультилокусное секвенирование
- Эпидемический клон
- Профилактика

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП — антимикробный препарат
БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра
ГПГ — горизонтальный перенос генов
ДДУ — детское дошкольное учреждение
ЖСА — желточно-солевой агар
ИСМП — инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ЛПМО — лечебно-профилактическая медицинская организация
MAC — *M. avium complex*
МВ — муковисцидоз
МБТК — микобактерии туберкулезного комплекса
МПК — минимальная подавляющая концентрация
НТМБ — нетуберкулезные микобактерии
НГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
ТЛЧ — тест лекарственной чувствительности
ЦРС — цефалоспорины расширенного спектра
CA-MRSA — внебольничные метициллинрезистентные золотистые стафилококки
HA-MRSA — больничные метициллинрезистентные золотистые стафилококки
Bcc — *Burkholderia cepacia complex*
MALDI-TOF — матричная лазерная времяпролетная масс-спектрометрия
MDR — multidrug resistance pump (насос множественной лекарственной резистентности)
MLST — мультилокусное секвенирование
MRS — метициллинрезистентный стафилококк
MRSA — метициллинрезистентный *S. aureus*
PFGE — Pulsed Field Gel Electrophoresis, электрофорез в пульсирующем поле
PVL — лейкоцидин Пэнтон-Валентайн
RAPD-ПЦР — полимеразная цепная реакция со «случайными» праймерами
SCV — фенотип мелких колоний
TSST-1 — токсин токсического шока
VISA — *S. aureus* с умеренной устойчивостью к ванкомицину
VRSA — ванкомицинрезистентный *S. aureus*

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Инфекции дыхательных путей — инфекционные заболевания, возникающие вследствие попадания инфекционных агентов с помощью аэрогенного механизма заражения, то есть являющиеся контагиозными, поражающие отделы дыхательной системы как первично, так и вторично, сопровождающиеся воспалительными явлениями и характерными клиническими симптомами.

Эпидемиологический надзор — система непрерывного слежения за эпидемическим процессом и его детерминантами для осуществления эпидемиологической диагностики с целью принятия обоснованных управленческих решений по предупреждению возникновения и распространения ИСМП.

Микробиологическая диагностика — распознавание микробного агента на основе лабораторных методов исследования и научных данных о причине, условиях и механизме возникновения и распространения инфекционного заболевания.

Антимикробные препараты — лекарственные средства для избирательного подавления роста и размножения микроорганизмов.

Эпидемический клон — штамм микроорганизма, вызвавший связанные случаи ИСМП в нескольких (не менее чем в двух) различных ЛПМО.

Международный эпидемический клон — штамм, вызвавший связанные случаи ИСМП в ЛПМО нескольких (не менее чем в двух) географических регионах.

Молекулярно-генетический мониторинг — слежение за популяционной структурой возбудителей инфекционных заболеваний с целью оценки, прогнозирования эпидемической ситуации и обоснования своевременного вмешательства в ход эпидемического процесса.

Референс лаборатория — лаборатория, созданная на базе научно-исследовательских учреждений для оказания консультативно-методической и практической помощи учреждениям здравоохранения субъектов Российской Федерации в идентификации и внутривидовом типировании возбудителей ИСМП

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

Кистозный фиброз (муковисцидоз) (МВ) частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), который является каналом для активного перемещения ионов хлора, а также регулятором обратного всасывания ионов натрия, и характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз без адекватного лечения [1]. Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым фактором у больных муковисцидозом, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания.

Согласно международным рекомендациям о хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, может свидетельствовать идентификация патогена 2 и более раз в течение 6 месяцев. Аналогичными критериями можно руководствоваться при выявлении у больного в монокультуре *S. aureus* и *Bcc*, *Achromobacter spp.*, а также при смешанной инфекции. С практической точки зрения приемлемыми являются и критерии, предложенные Lee et al. [2], согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция.

1.2. Этиология и патогенез

Основными возбудителями инфекции легких у больных муковисцидозом, являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Показано [3; 4], что в первые годы жизни у больных муковисцидозом доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка.

В последнее десятилетие, вероятно, как следствие возросшей продолжительности жизни больных и агрессивной антибактериальной терапии, очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы — неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы — *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*), *Stenotrophomonas maltophilia*, бактерии рода *Achromobacter*, нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), грибы рода *Aspergillus*. При этом каждый патоген способен вызвать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению лёгочной функции, ухудшению клинического статуса.

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раз ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa* и *B. cepacia* (9,1%) (3; 5). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидный и немуконидный фенотипы. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, часто выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *S. maltophilia*, *A. baumannii* и др. [6; 7].

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

или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1-4 года, в возрасте 5-7 лет — у 50% больных, в возрасте 8-14 лет — у 65% и к 18 годам — у 80% больных муковисцидозом [3] (Приложение Б, рис.1).

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

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

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

Результаты проведенного НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014-2017 гг. пилотного исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus spp.* возникает у 19% больных МВ, а различные варианты аспергиллеза — 10,5% [8].

В таблице 1 отражена частота выделения различных микроорганизмов у детей и взрослых.

Таблица 1. Частота выделения различных микроорганизмов у детей и взрослых по данным регистра 2015 г.

Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S. aureus</i> , %	56,0	58,4	48,5
MRSA, %	6,4	5,2	8,5
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	32,1	25,0	51,7
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	15,1	17,0	9,0
<i>Bcc</i> , %	6,6	4,6	12,8
<i>S. maltophilia</i> , %	3,4	3,3	3,8
НГОВ (исключая <i>Achromobacter spp.</i>), %	7,5	7,3	9,7
<i>Achromobacter spp.</i>	3,9	2,6	7,7
НТМБ, %	0,9	0,8	1,3
<i>Aspergillus spp.</i> *	19	-	-

Примечание: *согласно результатам НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, 2014-2017 гг.

Особенностью бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia complex* и *Achromobacter spp.* является устойчивость ко многим антибиотикам. Еще одной особенностью хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является фенотипическая гетерогенность основных возбудителей при исследовании их микробиологических свойств. Микроорганизмы при хронической инфекции в результате персистенции в легких больного МВ претерпевают процесс микроэволюции.

1.3. Эпидемиология

1.3.1. Распространенность хронической инфекции легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации

Распространенность хронической инфекции легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации представлена в виде диаграмм, приведенных в Приложении Б (рис. 2-8).

На рисунке 2 (Приложение Б) представлен микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом в округах России.

На рисунке 3 (Приложение Б) представлена доля больных, инфицированных *S. aureus*, которая по стране составила 56,0%.

На рисунке 4 (Приложение Б) представлена доля больных, инфицированных *P. aeruginosa*, которая по стране составила 32,1%. Доля пациентов с интермиттирующим высевом составила 15,1%.

На рисунке 5 (Приложение Б) представлена доля больных, инфицированных *Bcc*, которая по стране составила 6,6%.

На рисунке 6 (Приложение Б) представлена доля больных, инфицированных *Achromobacter* sp., которая по стране составила 3,9%.

На рисунке 7 (Приложение Б) представлена доля больных, инфицированных *S. maltophilia*, которая по стране составила 3,4%.

В таблице 2 и на рисунке 8 (Приложение Б) представлена динамика ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей у больных МВ детей по данным микробиологического исследования бронхиального секрета больных МВ с 2000 по 2015 гг., которое проводилось в бактериологической лаборатории ГKB №15 имени О.М. Филатова г. Москвы.

Таблица 2. Динамика ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей у детей больных МВ с 2000 по 2015 гг.

Микроорганизмы:	% по периодам			
	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	42,1	36,6	32,0	32,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23,9	17,2	13,9	10,8
<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	17,3	17,4	13,9	9,2
<i>Burkholderiacepacia complex</i>	1,1	3,0	11,3	7,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6,0	3,1	3,0	3,5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2,9	1,5	2,7	4,9

Анализ динамики ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ, показывает, что за период наблюдения с 2000 года до 2015 год видовой состав её не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов.

Настораживающим фактом является увеличение доли *Bcc* с 1,1% в 2000-2003 гг. до 11,3% в период 2008-2011 [9]. Незначительное снижение наблюдалось в 2012-2015 гг. до 7,3%. Удельный вес штаммов *S. maltophilia* снизился с 6,0% в 2000-2003 гг. до 3,5% в 2012-2015 гг. Удельный вес штаммов *Achromobacter spp.* невелик, но обращает на себя внимание его статистически достоверное ($p < 0,001$) увеличение за исследуемый период с 2,9% в 2000-2003 гг. до 4,9% в 2012-2015 гг.

1.3.2. Эпидемиология *S. aureus*

Наиболее значимым патогеном для пациентов с муковисцидозом является вид *S. aureus*, который вызывает тяжелые заболевания, приобретаемые в обществе и во время лечения в госпитальных условиях. *S. aureus* относится к роду *Staphylococcus*, к семейству *Micrococcus*, который в настоящее время включает 51 вид, в 11-ти из которых дополнительно выделены 2-4 подвида [10].

Клинические синдромы, связанные с инфекционными заболеваниями, вызываемыми *S. aureus*, включают бактериемию, пневмонию, эндокардиты, септические артриты, остеомиелиты и абсцессы. Особое значение для больных МВ представляют хронические гнойно-воспалительные заболевания лёгких, вызванные *S. aureus*, протекающие в виде смешанной инфекции. *S. aureus* является условно-патогенным микроорганизмом, который, в первую очередь, колонизирует респираторный тракт у больных муковисцидозом. Более вирулентными являются штаммы, имеющие лейкоцидин Пантона-Валейтана (PVL-Panton-Valentine leukocidin), который ассоциирован с некротизирующей пневмонией [11]. Распространенность *S. aureus* среди больных МВ согласно данным общеевропейского Регистра 2014 составляет от 15% в Великобритании до 68 % в Латвии. В России этот показатель составляет 56,0%, а в США 70% [12].

S. aureus широко распространен в природе. Встречается на слизистых оболочках и поверхности тела теплокровных животных и человека. Число постоянных бактерионосителей в популяции составляет около 20%, а транзиторных — 60% [13]. В связи с этим значимым источником хронической инфекции, вызванной золотистым стафилококком, могут быть здоровые лица, включая медперсонал, членов семей больных муковисцидозом и лица, с которыми общается больной муковисцидозом. Источником инфекции может быть также воздух медицинских палат, жилых комнат, в которых может циркулировать *S. aureus*.

Особое значение для больных муковисцидозом имеют метициллинустойчивые стафилококки — MRSA, которые обладают устойчивостью ко многим антибиотикам. Вирулентность MRSA варьирует, однако она не выше чем у метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*. Распространенность MRSA среди больных МВ в различных странах колеблется от 2,7% в СК до 25-30% в США [14]. В России доля MRSA среди больных МВ согласно Регистру 2015 года составляет 6,4%. MRSA обнаруживаются во многих больницах большинства стран мира. MRSA распространяются от человека к человеку, обычно с рук медперсонала. Однако могут встречаться и другие механизмы передачи, например, воздушно-капельный. Некоторые штаммы являются чрезвычайно трансмиссивными, распространяясь внутри палат, между палатами и из больницы в больницу. Ранее считалось, что MRSA можно заразиться только в условиях госпиталя (HA-MRSA-hospital-acquired MRSA), но чаще описывались случаи инфекций, вызванных MRSA, приобретенных вне госпиталя (CA-MRSA -community-acquired MRSA) [15]. HA-MRSA и CA-MRSA отличаются типом SCCmec кассеты. Большинство HA-MRSA имеют SCCmec I, II, III, VIII типа, а CA-MRSA — IV, V, VI, VII типа [14], типирование которых позволяет определить возможное происхождение MRSA. Например, среди больных МВ в Италии преобладают HA-MRSA с типом кассет SCCmecI (49,4%) и CA-MRSA с типом SCCmecIV (31,4%). MLST анализ показал, что 55% изолятов принадлежали к основным эпидемическим клонам, вызывающим госпитальные вспышки по всему миру (ST8-MRSA-IV, UK/EMRSA-3 (ST5-MRSA-I), Southern Germany клон (ST228-MRSA-I), Pediatric/USA800 (ST5-MRSA-IV), Iberian клон (ST247-MRSA-I) [16]. Среди больных МВ в России доминируют сиквенс-типы ST8 и ST1, которые были выделены от больных разных округов. На рисунке 9 приложение Б представлена карта распространенности доминирующих генотипов *S. aureus* среди больных МВ в России.

Широкий спектр инфекций, которые может вызывать золотистый стафилококк, обусловлен наличием ряда факторов патогенности, которые способствуют адгезии на поверхности, инвазии в организм хозяина, помогают избежать защитного действия иммунной системы и вызывать токсическое действие на организм хозяина. Факторы адгезии способствуют процессу колонизации, представляют собой класс белков ковалентно связанных с клеточным пептидогликаном, которые называют MSCRAMMs (microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules). Типичными представителями которых являются протеин A (SpA), фибринонектин-связанные протеины A и B (FnbpA, FnbpB), коллаген-связанный протеин, белки клампинг фактора (Clf) A и B. Практически все штаммы *S. aureus* продуцируют группу экзопротеинов, включающих экзотоксины, обладающие цитолитической активностью в отношении клеток хозяина: α -гемолизин, β -гемолизин, γ -гемолизин, лейкоцидин, PVL и ферменты

(нуклеазу, протеазу, липазу, гиалуронидазу и коллагеназу). *S. aureus* производят дополнительную группу экзотоксинов, которая включает токсин токсического шока (TSST-1 — toxic shock syndrome toxin-1), стафилококковые энтеротоксины (SEA, SEB, SECn, SED, SEE, SEG, SHE, SEI), эксфолиативные токсины (ETA, ETB). TSST-1 и стафилококковые энтеротоксины принадлежат к группе токсинов, известных как пирогенные токсины суперантигены PTSAgs (pyrogenic toxin superantigens) [17; 18].

1.3.3. Эпидемиология неферментирующих грамотрицательных бактерий

Среди возбудителей хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом значимое место занимают грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), наиболее часто вызывающие инфекции, принадлежат к нескольким родам, и, условно, могут быть разделены на оксидазоположительные — роды *Pseudomonas* (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia*, *Moraxella*, *Chryseobacterium*, и оксидазоотрицательные — роды *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Bordetella* (кроме *B. pertussis*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*) [19; 20]. Большинство из упомянутых выше родов и видов НГОБ обладают высокой степенью фенотипического и генотипического родства с бактериями рода *Pseudomonas* и многие из них еще в 90-х годах прошлого века относились к данному роду. Все из этих НГОБ могут быть выделены из окружающей среды, однако клинической значимостью характеризуются только отдельные виды некоторых родов.

Эпидемиология *Pseudomonas aeruginosa*

Первоначальная классификация рода *Pseudomonas*, состоящего из пяти соответствующих rRNA групп, подверглась радикальному пересмотру, закончившемуся изменением классификации многих видов рода *Pseudomonas* и объединением в отдельные роды. Эти роды включают *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Comamonas*, *Shewanella*, *Ralstonia*, *Methylobacterium*, *Sphingomonas*, *Acidovorax* и *Brevundimonas*. Род *Pseudomonas* (sensu stricto) включает соответствующую rRNA группу 1 и объединяет 11 видов: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzihabitans*. Многие виды *Pseudomonas* пока ещё относятся к роду *Pseudomonas*, хотя последние филогенетические исследования, основанные на изучении 16S rRNA последовательностей, определяют их отношение к новому или другому уже существующему роду.

Из-за способности *P. aeruginosa* выживать в водной среде эти микроорганизмы стали одними из ведущих возбудителей госпитальных инфекций, в том числе и у больных муковисцидозом. Основную роль в патогенезе инфекции легких у больных муковисцидозом играет мукоидный фенотип *P. aeruginosa*. Этот фенотип трудно эрадицируется, вызывает более выраженную воспалительную реакцию, приводя к быстрому ухудшению функций легких и неблагоприятному прогнозу.

Согласно данным национальных регистров и общеевропейского Регистра (2014 года) распространенность *P. aeruginosa* среди больных МВ вариабельна между странами Европы: от 14,29% в Словении до 65,57% в Молдове, в США — 47,5%, в России — около 32%. *P. aeruginosa* широко распространена в природе: в воде, почве, на растениях, включая овощи и фрукты [21]. Среди здоровых людей 10-20% являются носителями *P. aeruginosa*. Обзор литературы показывает, что преобладающей точкой зрения является то, что пациенты заражаются *P. aeruginosa* из разных источников независимо друг от друга [22]. Не исключается возможность заражения больного через растения и плоды, которые могут быть колонизированы синегнойной палочкой. Загрязненные водные источники, сточная система стационаров (раковины, туалеты, душевые), медицинские устройства, содержащие воду, могут быть резервуарами *P. aeruginosa* и приводить к инфицированию легких больных муковисцидозом. Установленная в некоторых исследованиях идентичность штаммов в водопроводной воде и у больных подтвержда-

ет возможность передачи бактерий из водопровода пациентам и наоборот. В стационарах не исключается роль рук медицинского персонала, а также воздуха палат в колонизации легких больных муковисцидозом [23; 24].

Имеются сообщения, что среди больных МВ могут циркулировать эпидемические трансмиссивные клоны *P. aeruginosa*, то есть способные передаваться от одного больного другому. К таким клонам относятся DK1, DK2 (Дания) [25], LES, MES, Md1 (Соединенное Королевство, Европа) [26], клон C, PES, Strain A Strain B. (Канада) [27], AES-1, AES-2, AES-3 (Австралия) [28], NO (Норвегия) [29], Houston-1 (США) [30].

Изоляты *P. aeruginosa*, выделенные от 82% больных МВ России были генетически гетерогенными, что предполагает их различное происхождение. Не исключается перекрестное инфицирование при госпитализациях, например, генотипом ST235 — широко известным госпитальным штаммом, распространенным в госпиталях многих стран Европы и Азии. Этот генотип был выделен у 7,8% пациентов с МВ в России (Приложение Б, рис. 10).

К факторам патогенности *P. aeruginosa* относятся жгутики, пили, адгезины, ЛПС, цитотоксин, к внеклеточным факторам принадлежат экзотоксин А, пиоцианин, два гемолизина — фосфолипаза С и рамноллипид, протеазы — LasB-эластаза, LasA-эластаза, щелочная протеаза, сидерофоры — пиовердин и пиохелины, каталаза, молекулы регуляторной системы «кворум-сенсинг» («Quorum-sensing»-чувство кворумы), регулирующей продукцию факторов патогенности и образование биопленок, альгинат, протеины системы секреции третьего типа (TTSS) — экзоэнзим S, ExoT (экзоэнзим Т), ExoU- относится к фосфолипазе А, и ExoY — аденилатциклаза (adenylate cyclase). Около 50% первичных изолятов *P. aeruginosa* от больных муковисцидозом экспрессируют протеины системы секреции III типа [31].

Эпидемиология бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* (Bcc)

О колонизации легких *B. cepacia complex* у больных муковисцидозом впервые сообщено в начале 1970-х гг. Приблизительно у 20% больных, колонизированных Bcc, возникал, так называемый, «цепация синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу. Было высказано предположение, что появление Bcc является основной причиной неблагоприятного исхода у больных муковисцидозом. В настоящее время установлено, что Bcc представляет особую опасность для больных муковисцидозом. Хроническая микробная колонизация основных дыхательных путей ведет к развитию легочной инфекции — основной причины заболеваемости и смертности у больных муковисцидозом. У здоровых людей, попадающие в легкие бактерии направляются на слизистый слой, покрывающий основные дыхательные пути, и удаляются посредством мукоцилиарного клиренса, а затем проглатываются и разрушаются кислотами желудка. Вследствие дефекта гена CFTR из-за вязкости дегидрированных секретов воздушных путей легких нарушается мукоцилиарный клиренс, и происходит бактериальная колонизация легких. Установлено, что особенностью инфекции при муковисцидозе является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4% случаев. Особенностью персистенции штаммов Bcc у пациентов с диагнозом смешанная форма муковисцидоза, тяжелое течение является персистенция в ассоциации с бактериями *P. aeruginosa*. Бактерии Bcc, способные персистировать у больных муковисцидозом, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам. Путем генотипирования изолятов, выделенных от одного больного в динамике, доказана длительная (до 7 лет) персистенция одного клона Bcc в нижних дыхательных путях [32].

Бактерии *Burkholderia cepacia complex* относятся к роду *Burkholderia*. В настоящее время вид *B. cepacia sensu lato* (*Burkholderia cepacia complex*) включает 22 близкородственных видов: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. pyrrocinia*, *B. anthina*, *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans*, *B. lata*, *B. pseudomultivorans*, *B. stagnalis*, *B. territorii*, *B. paludis* и *B. puraquae*.

Распространение во внешней среде *Burkholderia cepacia complex*, связанной с обитанием человека остается недостаточно изученным. Bcc иногда выявляют в клиниках у больных с ране-

вой инфекцией, но определенную тропность они имеют у больных муковисцидозом. Так у 3-5% больных МВ с хронической инфекцией выделяют *Bcc*, а в нашей стране частота выделения *Bcc* у госпитализированных больных достигает 55%. По результатам многолетних исследований в отделении педиатрии РДКБ можно полагать, что передача *Bcc* в стационаре осуществляется от пациента к пациенту и хроническая инфекция, вызванная данным возбудителем, является типичной внутрибольничной инфекцией, в связи с тем, что в стационаре постоянно выявляется один генотип и прослеживается клональность штамма *B. cepacia* геномвар 3А [32].

Согласно литературным данным частота встречаемости *Bcc* среди больных МВ неравнозначна и колеблется в зависимости от страны от 2,3% в США и 3,8% в Канаде до 16,67% в Литве. В некоторых странах, таких как Греция, Румыния, Украина частота встречаемости равна 0%, а в других (Словения, Македония, Молдова) — ниже 2%, что, скорее всего, является плохим уровнем диагностики данного микроорганизма. В России согласно регистру 2015 года — составляет 6,88%. Все виды, входящие в *Bcc*, кроме 4-х — *B. ubonensis*, *B. pseudomultivorans*, *B. stagnalis* и *B. territorii*, были выделены от больных муковисцидозом *Bibliography entry*. Из *Bcc* наиболее распространенным среди больных МВ являются *B. multivorans* и *B. cepacia*, которые являются причиной *Bcc* инфекции у 85–97% больных МВ. Эпидемиологические исследования конца 90-х и начала 2000-х годов показывали, что из *Bcc* *B. cepacia* была доминирующей среди больных МВ различных стран. *B. cepacia* доминировала в США, Канаде, Великобритании (ВБ) и в других странах Европы. При этом в Канаде и в Европе доминировала *B. cepacia* эпидемической линии ET-12 ('Edinburgh/Toronto/ET12). MLST эпидемической линии ET-12 показало, что она включает по крайней мере 4 сиквенс-типа (ST): ST29, ST 30, ST 31 — преобладали в Канаде, а ST28 имел межконтинентальное распространение и встречался среди больных МВ Канады и Европы. Межконтинентальное распространение имел также CZ1 — чешский эпидемический клон- ST32, который был обнаружен у больных МВ Канады и Европы. Все принадлежали к геномвару IIIA [33].

В отличие от Канады и Европы в США доминировал *B. cepacia* IIIB геномвара, включающий эпидемические клоны PHDC (*Philadelphia-District of Columbia* — Филадельфия-Округ Колумбии) и *MidWest* (Среднезападный) [34; 35].

В России среди больных МВ преобладает *B. cepacia*, но были выделены также *B. ceracia*, *B. multivorans* и *B. contaminans*. В России при исследовании образцов от больных с пневмонией в отделениях интенсивной терапии различных клиник города Москвы также были выявлены бактерии *B. cepacia*, принадлежащие к геномвару IIIA [32].

При исследовании генотипических признаков установлено доминирование сиквенс-типов ST709 и ST208 среди штаммов *B. cepacia*. При этом штаммы сиквенс-типа ST709 обнаруживались у больных, лечившихся в РДКБ и в отделении муковисцидоза НИИ пульмонологии, сиквенс-типа ST208 в Самарской детской больнице, а *B. ceracia* в больнице св. Ольги в Санкт-Петербурге. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническая инфекция легких, вызванная *Bcc*, является типичной внутрибольничной инфекцией, и доказывают распространение *B. cepacia* ST709 между больными, проходившими лечение в отделении медицинской генетики РДКБ [32]. На рисунке 11 представлена карта распространенности разных генотипов *Bcc*. (Приложение Б) [36]

Результаты анализа динамики ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ, показали, что за период с 2000 года по 2015 год наблюдается увеличение частоты высева *Bcc* с 1,1% в 2000-2003 гг. до 11,3% в период 2008-2011 гг. и незначительное снижение в 2012-2015 гг. до 7,3%. Данные указывают на произошедшие в 2008-2011 гг. вспышки [9].

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

Факторы риска инфицирования *Bcc* представлены в таблице 3.

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

Факторы риска в немедицинских учреждениях	Посещение летнего лагеря для больных МВ [37]
	- Сон в одной каюте/комнате
	- Совместное использование предметов личного пользования (например, посуда)
	- Танцы с или объятия отдыхающего, зараженного комплексом <i>B. cerasia</i>
	Посещение летней образовательной программы
Факторы риска в медицинских учреждениях	Участие в группе поддержки для взрослых с МВ
	Социальный контакт [38]
	- Поцелуи
	- Интимный контакт
	- Длительные автомобильные поездки
Факторы риска в медицинских учреждениях	- Фитнес-класс
	- Обмен посудой для питья
	- Рукопожатие
	Родство с зараженным <i>B. cerasia complex</i>
	Подверженность в стационаре [39]
Факторы риска в медицинских учреждениях	- Госпитализация
	- Использование одной душевой кабины
	- Обмен больничными палатами с другими пациентами, инфицированными комплексом <i>B. cerasia</i> [40]
	- Уход за больными медицинским персоналом
	Использование оборудования для респираторной терапии [41]
Факторы риска в медицинских учреждениях	- Общее оборудование
	- Больничные небулайзеры
	- Спирометры
	- Фильтры насадок

В настоящее время достоверно известно, что Всс является хорошим колонизирующим агентом. Всс могут продуцировать морфологически различные пили: пили I типа –маннозочувствительные гемагглютинины (Msh), II типа — канатные (cable) пили (Cbl), III типа — филаментозные (filamentous) пили (Fil), IV типа — скрученные (spine) пили (Spn), V типа — шиповидные (spike) пили (Spk). Установлено, что в группах изолятов Всс из различных источников, представители той или иной группы Всс способны образовывать различные структурные типы пилей, причем некоторые из которых могут образовываться одновременно. Например, группа МВ эпидемических штаммов *B. cerasia* способна продуцировать I и II типы пилей, МВ неэпидемических — I и III типы пилей, а штаммы, выделенные из окружающей среды, могут продуцировать пили I и V типов. При этом только у эпидемических штаммов Всс, выделяемых от больных с МВ, были обнаружены пили типа II (Cbl). Cbl пили, выявленные у эпидемических штаммов больных МВ, построены из Cbl субъединиц, полимеризированных в перитрихальные отростки длиной 2-4 мкм. Другими факторами патогенности, идентифицированными у Всс, являются протеазы, липополисахарид, муцинсвязывающие адгезины, ряд термоллабильных гемолизин, имеющих как фосфолипазную, так и сфингомиелиназную активность, каталаза и супероксид дисмутаза (SOD), сидерофоры. Предварительные данные показывают, что штаммы *B. cerasia* могут обладать гемолитической активностью при тестировании их с эритроцитами различных животных. Установлено, что один из гемолизин *B. cerasia* вызывает апоптоз нейтрофилов человека, увеличение образования в нейтрофилах маркеров дегрануляции и гемолиз эритроцитов. В настоящее время среди факторов патогенности *B. cerasia* наибольшее внимание исследователей должны

привлекать пили и адгезины, как факторы колонизации, ряд гемолизинов, способных вызывать повреждения клеток легких у больных с МВ, и липополисахарид как стимулятор цитокинов [42].

Эпидемиология бактерий рода *Achromobacter*

Другим микроорганизмом, имеющим значение для больных МВ, является *Achromobacter spp.* Как самостоятельный род *Achromobacter* был утвержден в 1981 г. и насчитывает в настоящее время 20 видов Bibliography entry: *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter denitrificans*, *Achromobacter piechaudii*, *Achromobacter ruhlandii*, *Achromobacter spanius*, *Achromobacter insolitus*, *Achromobacter marplatensis*, *Achromobacter animicus*, *Achromobacter mucicolens*, *Achromobacter pulmonis*, *Achromobacter spiritinus*, *Achromobacter aegrifaciens*, *Achromobacter anxifer*, *Achromobacter dolens*, *Achromobacter insuavis*, *Achromobacter sediminum*, *Achromobacter agilis*, *Achromobacter deleyi*, *Achromobacter kerstersii*, *Achromobacter pestifer*.

По данным Национальных регистров России и США 2015 года распространенность *Achromobacter spp.* среди больных МВ России составляет 3,9%, в США — 6,1%. В США в 20-тилетний динамике наблюдается тенденция роста распространенности *Achromobacter spp.*: в 1995 году доля *Achromobacter spp.* составляла 0,5% с постепенным увеличением до 6,1% в 2015 г. По данным Национального регистра Франции также отмечается рост инфицирования *Achromobacter spp.* больных МВ с 2,7% в 2001 году до 6,2% в 2015 году. По данным Национального Регистра Бельгии также наблюдается рост распространенности с 5,9% в 2009 году до 10,5% в 2013 году.

В последнее время все чаще появляются работы, где приводятся результаты исследований, показывающие доминирование определенных видов *Achromobacter* в различных центрах МВ Европы и США. Так, в США среди представителей рода *Achromobacter*, инфицирующих дыхательные пути больных МВ, преобладают: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. dolens* [43]. В одном из центров МВ Франции среди 17 обнаруженных видов преобладали *A. xylosoxidans* и *A. insuavis*, в Великобритании — *A. xylosoxidans*, *A. insuavis* и *A. dolens* [44], в Испании также преобладал *A. xylosoxidans*. [45]

Согласно базе MLST от больных МВ были выделены также другие виды *Achromobacter*, среди которых не представлены *A. spiritinus*, *A. agilis*, *A. kerstersii*, *A. pestifer*, *A. sediminum* (<http://pubmlst.org>).

Среди российских штаммов *Achromobacter spp.* были выделены *A. ruhlandii*, *A. xylosoxidans*, *A. insolitus*, *A. piechaudii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. insuavis*, *A. spanius*, среди которых преобладали *A. ruhlandii* и *A. xylosoxidans*. Наиболее представительный вид *A. ruhlandii* был представлен 5-ю генотипами: ST36, ST261, ST262, ST263, ST265. Генотипирование штаммов *A. ruhlandii* показало, что более 30% штаммов принадлежало ST36, который предположительно является нозокомиальным. Вид *A. xylosoxidans* был представлен 18 генотипами [46].

На рисунке 12 представлена карта распространения доминирующих сиквенс-типов *Achromobacter spp.* в округах России. (Приложение Б, рис. 12).

Achromobacter spp. является условно-патогенным микроорганизмом, который способен стать причиной госпитальной инфекции. В начале 2000-х годов были зафиксированы внутрибольничные вспышки, вызванные ахромобактером в центрах МВ в разных странах Европы. Так в 2004 году была зафиксирована вспышка в Греции [Kanelloroulou M., Pournaras S., Iglezos H. et al.] в 2008–2010 — в Италии [47], 2005–2009 гг. — в Дании [48].

Ряд авторов указывают на низкую трансмиссивность *Achromobacter*, но имеются сообщения о возможности кросс-инфекции этими микроорганизмами [49], что указывает на эпидемиологическую значимость этих микроорганизмов и необходимости строгого эпидемиологического контроля за инфекцией, вызванной не только бактериями комплекса *Burkholderia ceracia*, но и бактериями рода *Achromobacter*.

Все члены рода *Achromobacter* обладают перитриховым жгутиком, который обеспечивает подвижность бактерии, формирование биопленки и может способствовать инвазии в клетку хозяина. Как и другие жгутиковые грамотрицательные микроорганизмы, виды *Achromobacter* обладают белками — системами секреции (типы I-IV), для внеклеточного переноса белков и ферментов. Одна из наиболее клинически важных секреторных систем, система секреции

III типа (T3SS) [50]. T3SS дает бактериям способность инфицировать клетку-хозяин эффекторными белками, а также уклоняться от иммунного ответа [51]. Как и у других грамотрицательных патогенов, LPS *Achromobacter spp.*, индуцирует ключевые воспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-8 и TNF [52]. *Achromobacter spp.* обладают факторами патогенности, связанными с клеткой, такими как О-антиген, который вызывает сильный иммунный ответ, и Vi-капсульный полисахарид, который обеспечивает поверхностную адгезию, устойчивость к фагоцитозу, защиту от токсинов окружающей среды и высыхания [53].

Виды *Achromobacter* содержат гены, кодирующие соединения для связывания железа (сидерофоры) и транспорта фосфата, необходимые для их выживания. Человеческий организм отвечает требованиям для размножения этого патогена [54].

Эпидемиология *Stenotrophomonas maltophilia*

Этот микроорганизм, ранее обозначавшийся как *Pseudomonas maltophilia* (до 1988), позднее *Xanthomonas maltophilia* (1995-1997) является распространенным комменсалом, легко выделяемым из воды, почвы и сточных вод. Значимость этого микроорганизма при выделении не всегда ясна и может зависеть от наличия факторов риска. Так, в одном исследовании, проведенном в общем госпитале в 1979 г., показано, что только 6 (4,6%) из 128 изолятов оказались клинически значимыми, то есть вызывали ИСМП. С другой стороны, исследования в раковом центре показали, что ИСМП вызывали 114 (48%) из 237 изолятов. *S. maltophilia* наиболее часто связана с пневмонией, особенно у больных с муковисцидозом, но может также вызывать широкий круг других ИСМП. Наибольшее число инфекций встречается в больничных учреждениях, где факторы риска включают злокачественные опухоли, использование центральных венозных катетеров и лечение антибиотиками. В исследовании 91 случая бактериемий, вызванных *S. maltophilia*, у 78% больных были злокачественные опухоли, а источником инфекции был центральный венозный катетер. Показатель смертности от ИСМП в данном исследовании составил 38%.

Недавно описаны несколько необычных проявлений инфекции, вызванной *S. maltophilia*. Так, в сообщении о 114 инфекциях из онкологического центра, у 17 больных наблюдали инфекции слизистой оболочки, и кожных покровов, и/или инфекции мягких тканей, 6 имели метастатические целлюлиты, представлявшие собой кожные узлы с окружающими целлюлитами и 1 — повреждение в виде гангренозной эктимы.

Каждый из рассматриваемых нами неферментирующих грамотрицательных видов способен вызывать развитие хронической пневмонии у больных с муковисцидозом, исход которой, как правило, неблагоприятен для больного.

Эпидемиология бактерий рода *Acinetobacter*.

Номенклатура видов *Acinetobacter* находится в процессе развития. В настоящее время получили наименование 7 видов. Для рутинных клинических целей в номенклатуре достигнут компромисс и организмы обозначаются как комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. Большинство клинических лабораторий могут дифференцировать биовар *anitratus* от биовара *lwoffii* на основе окисления глюкозы (*anitratis*) или не окисления последней (*lwoffii*).

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

Виды *Acinetobacter* чаще всего вызывают внутрибольничную пневмонию. В больничном учреждении факторами риска для возникновения внутрибольничной пневмонии являются интубация, лечение антибиотиками, пребывание в палатах интенсивной терапии. Описан ряд инфекций, связанных с использованием медицинских приборов, например, нозокомиальные менингиты. Чаще всего пневмонии, как внутрибольничные инфекции, возникали у больных раком и с травмами, а у ожоговых больных возникала раневая инфекция [55].

1.3.4. Эпидемиология Микобактериальных инфекций

Микобактерии — группа микроорганизмов, относящихся к роду актиномицетов семейства *Mycobacteriaceae*. Микобактерии широко распространены в окружающей среде. В настоящее

время насчитывается более 156 таксономических названий микобактерий, часть из которых патогенны для млекопитающих, в том числе для человека.

Во всем мире по распространенности и возможности вызывать поражения у человека лидирует микобактерия туберкулеза. За 2015 год туберкулез в мире поразил 10,8 миллиона человек.

Эпидемиология других микобактериальных инфекций, вызываемых НТМБ, в основном зависит от географического положения, климатических показателей и общей эпидемической ситуации в регионе.

В последние годы число случаев заболевания микобактериозом в различных регионах мира значительно увеличилось [56].

Региональная распространенность НТМБ имеет свои особенности и отличия. Было выявлено, что в Европейских странах наиболее распространены НТМБ, относящиеся к *M. avium complex* (*M. avium* *M. intracellulare*) (МАС) — 34%, на втором месте по распространенности — *M. gordonae* (17%) и на третьем — выявляемые приблизительно с одинаковой частотой *M. xenopi* и *M. fortuitum* (7-9%). В ряде азиатских стран МАС не являются доминирующими: в Китае их встречаемость составляет только 13%. *M. gordonae* чаще встречаются в Европе, чем в Азии где распространенность составляет только 4%. Также крайне редки в Азии характерные для Европы *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. lentiflavum*. В то же время в Европейских странах практически не встречаются *M. scrofulaceum* и *M. flavescens*, широко представленные в странах Азии [57].

Распространенность НТМБ в Российской Федерации изучена мало. Охарактеризованы популяции, выделенные от больных из фтизиатрических учреждений города Москвы, среди которых преобладали *M. avium complex* (32%), *M. kansasii* (32%), *M. xenopi* (14%) и *M. fortuitum* (14%) [58; 59]. Также проводился мониторинг НТМБ, циркулирующих в Ленинградской области, показавший доминирование в регионе *M. avium complex* (75%), на 2-м месте по распространенности была *M. kansasii*, которая встречалась лишь в 5% случаев [60].

В отдельных регионах Европейской части РФ по итогам исследования проведенного в ФГБНУ «ЦНИИТ» 1204-х диагностических образцов, выделенных от 727 больных, выявлено 17 видов НТМБ. Среди исследованных штаммов, в основном, преобладали медленно растущие НТМБ (77,58%). Значительно реже встречались быстро растущие микобактерии: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Встречаемость в порядке убывания для разных видов была следующей: *M. avium* (28,89%), *M. gordonae* (13,62%), *M. intracellulare* (9,35%), *M. lentiflavum* и *M. fortuitum* (9,08%), *M. abscessus* (6,74%), *M. kansasii* (6,60%), *M. xenopi* (3,99%), кроме того, 12,6% приходилось на редко встречающиеся виды и бактерии рода *Mycobacterium*, для которых вид стандартными диагностическими тестами определить не удалось [61].

Необходимо учитывать, что больные муковисцидозом сталкиваются уже с существующим в природе естественным бактериальным фоном, поэтому следует учитывать данные об общей распространенности клинически значимых видов нетуберкулезных микобактерий.

У больных муковисцидозом число случаев поражения легких бактериями рода *Mycobacterium* в последние годы также увеличивается [62].

В международной печати встречаются единичные сообщения о выявлении у данной категории больных поражений легких, вызванных *M. tuberculosis*, как чувствительных к известным противотуберкулезным препаратам, так и устойчивых [63; 64]. За период с 2013 года в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» *M. tuberculosis* с чувствительностью к противотуберкулезным препаратам была выявлена у одного пациента с муковисцидозом.

Осложнение МВ, вызванное НТМБ, впервые описали в 80-х годах 20 века [65], но первоначально выявленный возбудитель отнесли к редкому неизвестному патогену. В 90-х годах после динамических наблюдений в центрах муковисцидоза начали сообщать о пациентах, у которых предполагалось наличие НТМБ, число выявленных случаев колебалось от 2 до 28% [66]. По оценкам ученых, распространенность НТМБ среди больных МВ выросла с 1,3%, по результатам самого первого исследования, проведенного в 1981 году, до 13%, по данным мно-

гоцентрового исследования в США, опубликованного в 2002 году [67] и до 32,7%, по данным исследования взрослых пациентов в возрасте 40 лет и старше с МВ в штате Колорадо, США.

Исследования, проведенные в Израиле у пациентов с МВ, осложненным НТМБ, показало, что число случаев было очень высоким в центре, на юге страны и в прибрежных городах, где погода характеризовалась высокими температурами и влажностью. Однако в Иерусалиме, который расположен в сухой горной местности, число случаев МВ, осложненного микобактериозом, было гораздо ниже [68]. Было отмечено, что разнообразие видов НТМБ, выделяемых от пациентов с МВ, вероятно, меняется в зависимости от географического расположения места. В Соединенных Штатах *M. avium complex* (MAC), *M. kansasii* наиболее часто вызывают поражения легких у этих больных [66]. Однако в Европе, главным видом микобактерий, выявляющихся у больных МВ, является *M. abscessus* [69].

Внутрибольничное распространение инфекции НТМБ у больных МВ ранее считали маловероятным [66]. Однако расследование перекрестной контаминации, проведенное в Израиле, методом молекулярного типирования штаммов *M. abscessus* подвида *massiliense* выявило передачу штамма с множественной лекарственной устойчивостью от одних пациентов к другим [68]. Это произошло, несмотря на применение обычных при МВ мероприятий по предотвращению перекрестной инфекции.

НТМБ повсеместно выделяют из природных источников, таких как почва, вода, растения и животные. Особенностью группы НТМБ является тот факт, что распространенность в окружающей среде привела к формированию у этих видов бактерий высокой устойчивости к неблагоприятным внешним условиям и, как следствие, природной устойчивости к дезинфицирующим средствам и антибактериальным препаратам.

Существенным фактором, влияющим на распространенность разных видов НТМБ, является хозяйственная деятельность человека, способствующая их размножению и накоплению. Технологический фактор существенно влияет на их концентрацию в объектах, создаваемых человеком. Водопроводную воду считают главным хранилищем для большого числа НТМБ, патогенных для человека. Так, например, разные НТМБ выявлены в питьевой и бутилированной воде, в биопленках водопроводных труб, ножных ваннах косметических салонов, объектах городской инфраструктуры — градирнях в системах оборотного водоснабжения ТЭЦ, АЭС, в системах кондиционирования воздуха, холодильных установках, системах охлаждения электрогенераторов и проч.

Кроме того, необходимо учитывать, что основной путь заражения микобактериями туберкулеза — воздушно-капельный, следовательно, больным с МВ следует избегать больших скоплений людей, общественного транспорта и контактов с больными туберкулезом.

1.3.5. Эпидемиология анаэробных инфекций

Использование анаэробных культуральных методик указывает на обнаружение в дыхательных путях больных МВ большого числа анаэробов [70]. В исследовании Tunney MM с соавторами анаэробные бактерии, прежде всего *Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, и *Actinomyces* были изолированы в 64% образцов мокроты у пациентов с МВ [71]. Колонизация *Ps. aeruginosa* достоверно повышает вероятность присутствия анаэробов в мокроте. Сходные анаэробные штаммы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у детей с МВ. В двух исследованиях показано, что микроорганизмы из рода *Prevotella* особенно часто встречаются у больных МВ. Более того, высказывается предположение об их провоспалительном действии, что подтверждается резким увеличением их числа в период обострения. Тем не менее, точно определить клиническое значение этих бактерий на сегодня не представляется возможным.

1.3.6. Эпидемиология Аспергиллеза

Частота выделения микромицетов из респираторных субстратов больных МВ варьирует от 6 до 57% [72]. Средний возраст пациента на момент первого эпизода выделения микромицетов из респираторных субстратов составляет 12 лет, частота микотической колонизации увеличивается по мере взросления [73; 74].

Описано более 20 родов дрожжевых и мицелиальных микромицетов, полученных из мо-

кроты и БАЛ больных МВ [75]. Наиболее часто выделяют *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* В последнее десятилетие возросла частота выделения и других микромицетов, таких как *Exophiala dermatitidis*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Fusarium spp.*, а *Penicillium emersonii* и *Acrophialophora fusicapna* были получены исключительно у больных МВ [73; 76].

Наибольшее клиническое значение имеет выявление в респираторных субстратах больных МВ грибов рода *Aspergillus*. Выделение *Candida spp.* из мокроты и БАЛ свидетельствует о поверхностной колонизации дыхательных путей, не требующей медикаментозного лечения (Категория В).

Основными возбудителями аспергиллеза легких у больных муковисцидозом являются: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*. Инфицирование больных происходит при вдыхании спор. *Aspergillus spp.* производят миллионы спор размером 2-4 мкм, достаточно мелких, чтобы с потоком воздуха попасть в нижние отделы респираторного тракта, где, при нарушении мукоцилиарного клиренса, архитектоники легочной ткани, местного иммунного ответа, дефекта в системе фагоцитоза, могут прорасти на поверхности бронхиального дерева или в окружающие ткани.

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

Aspergillus spp. являются одними из наиболее частых контаминантов жилых помещений [77; 78]. В результате исследования в Северной Америке выявлено, что от 27 до 36% домов имеют плесневое поражение. В Европе наличие грибов обнаружено в 15-46% домов. При плесневом поражении жилых помещений концентрация спор *Aspergillus spp.* в воздухе увеличивается многократно.

Согласно проведенным в Санкт-Петербурге исследованиям, частота выявления *Aspergillus spp.* в воздухе жилых помещений с визуальными признаками плесневого поражения составила 93%, помещений без визуальных признаков плесневого поражения — 72%. При этом наиболее часто выделяли *A. niger* (41%) [79].

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

Согласно международным рекомендациям, о колонизации дыхательных путей у больных МВ свидетельствует выявление грибов рода *Aspergillus* в $\geq 50\%$ образцов мокроты или в течение ≥ 6 месяцев в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ [80; 81]. В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus spp.* дыхательных путей на функцию дыхания больных МВ. Вопрос о необходимости проведения антифунгальной терапии, ее длительности, выборе препарата при колонизации *Aspergillus spp.* дыхательных путей больных МВ не решен [81].

Наиболее частый вариант аспергиллеза у больных МВ — аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Частота АБЛА у подростков и взрослых больных МВ — 10-15%, реже у детей младшего возраста [82; 83]. Основные возбудители АБЛА — *A. fumigatus* и *A. niger* [84; 85; 86]. Без лечения АБЛА приводит к необратимой дыхательной недостаточности.

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

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

1.3.7. Механизмы изменчивости основных возбудителей при хронической инфекции легких

Одной из эпидемиологических особенностей хронической инфекции легких является изменчивость возбудителей, которая направлена на сохранение возбудителя в легких больных. При проведении мониторинга хронической инфекции легких у больных муковисцидозом мы выявили 3 основных варианта изменчивости основных возбудителей хронической инфекции.

Первый вариант изменчивости проявляется в гетерогенности популяции возбудителя, то есть наличие в одном посеве колоний с разной морфологией (мукоидные и немуконидные, мелкие колонии, с разным пигментом и разной устойчивостью к антибиотикам). В зависимости от длительности хронической инфекции легких гетерогенность популяции была не очень значительной при небольшом сроке хронической инфекции -10% — до года; 15-20% — 1-4 лет и возрастала до 40-45% у больных с длительностью инфекции более 5 лет. Мы полагаем, что выявленная гетерогенность популяции возбудителя направлена на борьбу за выживание в легких больных с муковисцидозом.

Второй особенностью была смена возбудителя, которую мы наблюдали при мониторинге эффективности лечения больных антимикробными препаратами основных возбудителей хронической инфекции легких. Проведенный анализ мониторинга хронической инфекции в течение от 2 до 8 лет показывает смену генотипа у почти 80% больных со стафилококковой инфекцией. Только у 20% больных сохранялся тот же генотип. У этих больных можно констатировать, что хроническую инфекцию постоянно вызывал первоначальный штамм. Однако более чем в 80% случаев наблюдали замену первоначального штамма на новый вариант золотистого стафилококка. Таким образом, можно говорить, что после эрадикации первоначального штамма наблюдалась повторная колонизация другим штаммом и эта хроническая инфекция вызывалась уже другим штаммом, что подтверждает наши данные, полученные при анализе эффективности лечения антимикробными препаратами больных хронической инфекцией. При синегнойной инфекции у 17 из 21 больного генотип оставался неизменным и только у 4 больных наблюдали замену на новый штамм. В случае *Vcc* ни в одном случае не наблюдали замены штамма. В легких постоянно персистировал первоначальный штамм.

Таким образом, при истинной эрадикации возбудителей *S. aureus* и *P. aeruginosa*, в определенном проценте случаев, происходит замена одного генотипа на другой того же вида или смена возбудителя одного вида на другой вид. Именно этим мы объясняем доминирование стафилококков в раннем возрасте и преобладание синегнойной палочки в более позднем возрасте. Наличие данного варианта изменчивости — смена возбудителя одного генотипа на другой генотип или одного вида возбудителя на другой вид настоятельно требует постоянного микробиологического мониторинга хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, так как от этого во многом будет зависеть тактика лечения конкретного больного, а также возможные противоэпидемические мероприятия как в стационаре, где больной проходит лечение, так и по месту его постоянного проживания.

Третий вариант изменчивости — микроэволюция возбудителя, происходящая в легких больного. Эти данные получены нами с помощью полногеномного секвенирования [87].

1.4. Кодирование по МКБ 10

Кистозный фиброз (E84):

E84.0 — Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

E84.8 — Кистозный фиброз с другими проявлениями;

E84.9 — Кистозный фиброз неуточнённый

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Методы идентификации *S. aureus*, MRSA и VISA (VRSA).

S. aureus, как и другие виды стафилококков, представляет собой грамположительные неподвижные кокки, при микроскопии располагаются в виде характерных скоплений — гроздей. Стафилококки не образуют спор, но могут образовывать капсулы. У больных муковисцидозом могут выделяться 3 морфологических типа колоний — мукоидные, не мукоидные и с SCV-фенотипом. Kahl et al. обнаружили, что более чем в 50% случаев от пациентов с муковисцидозом выделяли *S. aureus* с SCV-фенотипом (small colony variant (SCV) — вариант фенотипа в виде мелких колоний) [88]. Эти микроорганизмы образуют мелкие без гемолиза и пигмента медленно растущие колонии на 5% кровяном и шоколадном плотных агаризованных средах.

Идентификацию *S. aureus* проводят на селективной среде ЖСА. На основании фенотипических свойств — наличия пигмента и лецитиназной активности штаммы стафилококков относят к виду *S. aureus*. Для подтверждения принадлежности стафилококка к виду *S. aureus* также необходимо использовать тест на коагулазу. Лецитиназоположительные стафилококки, характеризующиеся положительным тестом на коагулазу, относят к виду *S. aureus*. Коагулазу продуцируют также *S. intermedius* и *S. hyicus*, которые редко присутствуют в клиническом материале. В некоторых случаях идентификацию стафилококков до вида можно проводить с помощью коммерческих тест систем, например, Staph 16 (Lachema) и API-Staph (bioMérieux). Для идентификации возможно применение также молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST).

Другим важным моментом в диагностике стафилококковой инфекции является идентификация метициллинрезистентных стафилококков (MRS), среди которых особый интерес представляют MRSA. Для определения устойчивости стафилококков к метициллину обычно используют диско-диффузионный метод [17]. Применяют диски с оксациллином (1 мкг) или цефокситином (30 мкг). Идентификацию осуществляют на среде Мюллера-Хинтона с добавлением 4% NaCl, инкубируя чашки Петри в течение 24 часов при 370 С. Некоторые исследователи предлагают проводить инкубацию в течение 48 часов при 300 С.

В связи с имеющейся гетерогенностью устойчивости к метициллину ряд исследователей рекомендуют проведение идентификации гена *mecA*/*mecC* молекулярно-генетическими методами с использованием ДНК-зондов или амплификацией гена в ПЦР. Данные методы полезны для оценки результатов определения MIC. Например, оксациллинустойчивые изоляты *S. aureus* с MIC между 2-8 мкг/мл могут содержать как детерминанту гена устойчивости *mec*, так и продуцировать высокие уровни β -лактамазы. В обоих случаях ванкомицин будет лекарством выбора, однако на β -лактамазные гиперпродуценты можно эффективно воздействовать ингибиторами β -лактамаз (клавулановая кислота, тазобактам). Поэтому в случае отсутствия *mec* гена в исследуемом штамме терапевт может использовать не ванкомицин, а другой антимикробный препарат. При выявлении у стафилококков устойчивости к метициллину диско-диффузионным методом и идентификации *mecA* гена генетическими методами, такие штаммы рекомендуется далее тестировать на устойчивость к ванкомицину, так как большинство VISA и гетеро-VRSA обычно устойчивы к метициллину.

Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) установил, что стафилококки, у которых рост ингибируется 4 и менее mg/mL ванкомицина, являются чувствительными, 8-16 mg/mL — умеренноустойчивыми и 32 и более mg/mL — резистентными. В соответствии с этими показателями в литературе умеренноустойчивые к ванкомицину штаммы *S. aureus* (МПК ванкомицина = 8 mg/mL) обозначают VISA, а резистентные (МПК = 32 и более mg/mL) — VRSA.

Большинство VISA изолятов первоначально выглядят в виде смешанной популяции, состоящей из различных по морфологии и пигменту колоний. Преобладают большие кремового цвета колонии и маленькие колонии серого цвета. Однако, при тестировании различных по

морфологии и цвету колоний на устойчивость к ванкомицину они демонстрируют идентичные профили антибиотикограмм и ДНК при тестировании с помощью пульс-электрофореза.

Центр по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) рекомендует 3 критерия для идентификации VISA штаммов: микроразведений в бульоне с концентрациями ванкомицина 8-16 mg/mL, Е-тест с концентрацией ванкомицина равной или более 6mg/mL и рост на коммерческом ВНИ (сердечно-мозговом) агаре, содержащем 6 mg/mL, в течение 24 часов при 35-37 °C. VISA не легко отличить от чувствительных штаммов с помощью быстрых автоматизированных методов, таких как Microscan панели (Dade Microscan, West Sacramento, CA, USA) или Vitek (Bimerieux). Однако, постоянные изменения программы в Vitek (Biomerieux) могут улучшать выявление VISA [17].

2.2. Методы идентификации *P. aeruginosa*

Псевдомонады являются аэробными неспорообразующими грамотрицательными палочками, которые могут быть прямыми или слегка изогнутыми. Они составляют от 1,5 до 5 мкм в длину и от 0,5 до 1,0 мкм в ширину и обладают строгим дыхательным метаболизмом с использованием кислорода как конечного акцептора электронов. Некоторые изоляты могут расти в анаэробных условиях с использованием нитратов или аргинина в качестве конечных акцепторов электронов. Псевдомонады подвижны благодаря присутствию одной или более полярных флагелл. Клинические изоляты являются оксидазоположительными (за исключением *P. luteola*, *P. oryzihabitans*) и каталазоположительными, а также растут на агаре МакКонки как лактозонегативные колонии [20].

Псевдомонады хорошо растут на стандартных лабораторных средах, таких как триптиказный соевый агар с 5% бараньей кровью или шоколадный агар. Подобная среда может быть использована для выделения микроорганизмов из клинических проб, например цереброспинальной жидкости, тканевой жидкости или жидкости после перитонеального диализа, когда наиболее вероятным является выделение смешанной флоры. С целью выделения *P. aeruginosa* из образцов, содержащих смешанную флору, используются селективные среды. Агар МакКонки — наиболее часто используемая селективная среда для выделения большинства псевдомонад, включая мукоидные штаммы *P. aeruginosa* от больных муковисцидозом. Селективные среды, содержащие селективные агенты, такие как цетримид, ацетамид, нитрофурантоин и 9-хлор-9-[4-(диэтиламино) фенил]-9, 10- дигидро-10-фенилакридин гидрохлорид (С390) также могут быть использованы для изоляции *P. aeruginosa* из клинических образцов и образцов окружающей среды [89].

По морфологическим признакам псевдомонады разделяют на две группы флуоресцентную и нефлуоресцентную. Члены флуоресцентной группы псевдомонад продуцируют пиовердин, водорастворимый жёлто-зелёный или жёлто-коричневый пигмент, который флуорисцирует под короткими ультрафиолетовыми волнами. Большинство изолятов *P. aeruginosa* легко распознаются на первичной изоляционной среде на основе морфологических характеристик колоний, продукции диффундирующего пигмента, а также характерного запаха культуры «земляничного мыла» или, как его характеризуют зарубежные микробиологи, запаха «винограда или зерна тако». Колонии обычно имеют плоскую поверхность и склонность к ползучему росту, неровные края и металлический блеск, который часто связан с аутолизом колоний. Существуют и другие виды колоний, включающие гладкие, колиформные колонии, а также слизистые, карликовые и мукоидные формы. Мукоидный вариант колоний преобладает в образцах из респираторного тракта больных муковисцидозом. *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд водорастворимых пигментов. Когда пиовердин сочетается с голубым водорастворимым пигментом феназином, пиоцианин приобретает светлозеленый цвет. Этот микроорганизм также может продуцировать один из двух водорастворимых пигментов: пиорубрин (красный) или пиомеланин коричневый или черно-коричневый. Идентификация *P. aeruginosa* может быть подтверждена на основе положительного теста на оксидазу. Могут также встречаться беспигментные штаммы *P. aeruginosa*, очень часто это штаммы с повышенным содержанием мукоида, выделенные из секрета респираторного тракта.

раторного тракта больных муковисцидозом. На практике обнаружение мукоидных штаммов, представляющих собой грам-отрицательные неферментирующие глюкозу палочки, выделенные из образцов респираторного тракта больных муковисцидозом, является достаточным для идентификации микроорганизма как *P. aeruginosa*. Однако если выделяется беспигментный штамм, необходимо проследить основные биохимические характеристики, включая рост при 42°, гидролиз ацетамида, редукцию нитратов с образованием нитрогенного газа. Многие лаборатории используют коммерческие тест-системы для идентификации псевдомонад. Существуют коммерческие тест-системы разработанные для идентификации глюкоз-неферментирующих грамотрицательных палочек, включая Vitek gram-negative identification (GNI) API 20NE (bioMerieux Vitek), NF and RapID NF Plus (Remel, Inc., Lenexa, Kans.), Lachema Neferment, Crystal E/NF (BD Diagnostic Systems, Sparks, Md). Однако использование дорогих коммерческих тест-систем нецелесообразно, если можно идентифицировать *P. aeruginosa* с помощью нескольких простых тестов. Когда коммерческие тест-системы заправлены беспигментными, атипичными штаммами *P. aeruginosa*, многие из систем могут работать неадекватно. В таких случаях необходимо использование молекулярно-генетических методов, основанных на ПЦР, а также мультилокусное секвенирование или полное секвенирование генома [89].

2.3. Идентификация и дифференциация бактерий комплекса *B. cerasia*

Бактерии комплекса *B. cerasia* — это группа грамотрицательных, неспорообразующих бактерий. В мазках, окрашенных по Грамму, эти микроорганизмы представляют собой полиморфные прямые грамотрицательные палочки размером 0,5-1,0 × 1,5-5 мкм. После культивирования на 5% кровяном агаре при t=30 °C в течение 48 часов бактерии *Bcc* образует серые гладкие колонии с ровными краями размером 1-2 мм с резким характерным запахом гнили. При наличии пигмента колонии могут быть окрашены в жёлтый цвет различной интенсивности. Вокруг колоний могут образовываться зоны гемолиза. На средах — Эндо и МакКонки колонии *Bcc* размером 1 мм окрашены в светло-розовый цвет (лактозонегативные).

Идентификация *Bcc* является многоэтапной и единственной в практике, где необходима комбинация фенотипических и генотипических методов, т.е. использование полифазного таксономического подхода (алгоритм). На 1-м этапе для выделения *Bcc* из образца осуществляют посев на селективную среду. Для выделения бактерий комплекса *Bcc* из мокроты больных муковисцидозом наиболее оптимальной является BCSA (*Burkholderia ceracia* selective agar) агар. На этой среде растут преимущественно *Bcc*, но наряду с ними могут расти *B. gladioli*, виды *Ralstonia*, *S. maltophilia* и *Achromobacter spp.*

После выделения бактерий на селективной среде необходимо осуществить их идентификацию с помощью молекулярно-генетических методов. Использование коммерческих идентификационных тест-систем часто приводит к ошибкам идентификации. На современном этапе для типирования используется метод мультилокусного секвенирования и секвенирование генома [3; 36; 89; 90].

2.4. Идентификация *Achromobacter spp.*

Очень часто *Achromobacter spp.* ложно диагностируют как *Bcc* в связи с фенотипическим сходством с *Bcc* при культивировании на 5% кровяном агаре и ростом на BCSA — селективной для *Bcc* среде. Для подтверждения принадлежности бактерии к виду *Achromobacter spp.* необходимо использовать тест системы API 20 NE (BioMerieux) и ПЦР для выявления локуса в 16S рДНК со специфическими праймерами AX-F1 и AX-B1 [89], а также исследование на MALDI-TOF.

2.5. Идентификация *S. maltophilia* и бактерий рода *Acinetobacter*

Для подтверждения принадлежности бактерии к видам *S. maltophilia* и бактерий рода *Acinetobacter* необходимо использовать тест системы API 20 NE (BioMerieux) и ПЦР для выявления локуса в 16S рДНК со специфическими праймерами, а также исследование на MALDI-TOF.

2.6. Методы идентификации микобактерий

Бактерии НТМБ и МБТК характеризуются медленным ростом на питательных средах от 4-7-х суток до 10 недель. Кроме того, у больных МВ в мокроте могут быть бактерии *P. aeruginosa* и другие виды микроорганизмов.

Рекомендуется при подозрении на наличие микобактерий производить окраску препаратов мокроты методом Циля-Нильсена.

Для точной постановки диагноза обязательным является выделение штаммов микобактерий и дальнейшая видовая идентификация с использованием молекулярно-генетических методов [91].

В случае выявления кислотоустойчивых микроорганизмов в микроскопических препаратах, окрашенных методом Циля-Нильсена, все дальнейшие исследования на выявление и идентификацию микобактерий проводить в специализированных лабораториях, имеющих разрешение на работу с патогенами III-IV группами опасности, оснащенных современным оборудованием и диагностическими тестами, позволяющими проводить подобные исследования. (приложение Б, рис. 13 и 14)

2.7. Идентификация анаэробной инфекции

В результате процессов в легких при муковисцидозе, приводящих к нарушению мукоцилиарного клиренса нарушается газообмен в легких и могут создаваться анаэробные условия, что способствует возникновению анаэробной инфекции. Наши исследования показали, что причиной легочной инфекции могут быть также анаэробные микроорганизмы. У 2 детей классические бактериологические методы не позволили идентифицировать возбудителя легочной инфекции. При исследовании мокроты с помощью real-time ПЦР были выявлены анаэробные микроорганизмы. Для выращивания и идентификации анаэробов необходимы специальные анаэробные условия (анаэроостат). При отсутствии анаэроостата методом выбора является ПЦР real-time, с помощью которой идентификация анаэробов возможна непосредственно в мокроте [89].

2.8. Идентификация *Aspergillus spp.*

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

Методы исследования биоматериалов на наличие микромицетов:

1. Виды исследуемых биоматериалов

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

2. Прямое микроскопическое исследование биоматериала

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

Aspergillus обычно в биоматериале образуют септированные гифы, ветвящиеся дихотомически под острым углом. [173]

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

Наилучшие результаты выявления грибов в биоматериале дает метод люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии. В приготовленный в соответствии с изложенным препарат биоматериала добавляют каплю раствора калькофлюора белого, накрывают покровным стеклом и микроскопируют во флуоресцентном микроскопе, имеющем набор светофильтров для выявления грибов. Гифы грибов, клеточные стенки которых содержат хитин, ярко светятся в поле зрения микроскопа.

3. Посев биоматериала

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

Описание культур основных возбудителей аспергиллеза

Aspergillus fumigatus. Культуры растут быстро (в течение 1-5 дней), серо-сине-зеленые. При микроскопии культуры (желательно готовить препараты в 40% молочной кислоте для лучшего смачивания конидий) выявляются конидиальные головки, одноярусные. Фиалиды плотно прижаты друг к другу и направлены вверх, покрывают от 1/3 до 2/3 поверхности вздутия. Конидии мелкие.

Aspergillus niger. Колонии черные. При микроскопии выявляются конидиальные головки, крупные, двух ярусные, радиальные. Конидии шероховатые, коричневые.

Aspergillus flavus. Колонии желто-зеленые. При микроскопии выявляются конидиальные головки двух типов: мелкие, одноярусные и крупные радиальные двух ярусные. Конидии желто-зеленые, шиповатые.

Aspergillus terreus. Колонии растут медленнее (в течение 5-10 дней), розовато-желто-коричневые. При микроскопии выявляются конидиальные головки двух ярусные колончатые. Конидии мелкие, бесцветные.

2.9. Пациенты после трансплантации при муковисцидозе

Трансплантация легких (ТЛ) у больных муковисцидозом является единственно возможным методом терапии, когда назначаемая медикаментозная и немедикаментозная терапия не приносит успеха и формируется жизнеугрожающая дыхательная недостаточность [92].

Инфекция респираторного тракта может рецидивировать в трансплантированных легких, чем доставляет определенное количество проблем у пациентов после трансплантации. Кроме «своей» инфекции пациенты такие пациенты могут приобретать и новых возбудителей [93].

B. serasia complex. Наиболее неблагоприятным, по мнению большинства исследователей, является реинфекция комплексом *B. serasia*. [94; 95].

В работах последних лет продемонстрировано, что микроорганизмы, определяемые как *B. serasia complex* включают достаточно большое число различных видов. Ранее, все пациенты МВ, у которых из дыхательных путей были выделены бактерии *B. serasia complex*, рассматривались как больные с высоким риском летального исхода после выполнения ТЛ, однако, в недавних исследованиях было показано, что только пациенты с *B. sensu serasia* имеют высокий риск летального исхода после ТЛ. В частности в работе Aris R. Было продемонстрировано, что 5 из 12 пациентов инфицированных геномваром III

(совр. *B. cepacia*) умерли от инфекционных осложнений, в то время как 8 пациентов инфицированных другими видами *B. ceracia complex* остались в живых [96]. Колонизация дыхательных путей микроорганизмом *B. gladioli* также значительно повышает риск пост-операционных осложнений и летальности [97]. Таким образом, колонизация *B. cepacia* остается противопоказанием к ТЛ в большинстве трансплантационных центров, в то время как пациенты с инфицированием другими видами *Burkholderia* могут рассматриваться как кандидаты для включения в лист ожидания ТЛ [94; 98]. В 2015 году канадские исследователи опубликовали работу на большой выборке пациентов посвященную сравнению послеоперационной выживаемости у пациентов инфицированных и не инфицированных микроорганизмами *B. ceracia complex* до ТЛ. Так 1,5,10 летняя выживаемость после ТЛ у пациентов без *B. ceracia complex* составила 93,6%, 73,7% и 57,8%, соответственно, в то время как у пациентов, инфицированных этими микроорганизмами, она равнялась 68%, 42,6% и 25,4% соответственно [95].

***P. aeruginosa* и другие патогены.** В большинстве работ не показано увеличения смертности в долгосрочной перспективе в результате реинфекции у больных МВ, дыхательные пути которых до ТЛ были инфицированы *P. aeruginosa* [99]. Большое клиническое значение в последние годы приобретают микроорганизмы *Achromobacter spp.* и *S. maltophilia*. В работе Lobo LJ et al. и других работах не выявлено увеличение смертности в послеоперационном периоде при инфицировании данными микроорганизмами [100]. Наличие в дыхательных путях больного МВ метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* также не является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов после ТЛ. Влияние микобактериоза в послеоперационном периоде у больных с МВ после ТЛ изучено недостаточно [101], однако уже было продемонстрировано, что инфекция *Mycobacterium abscessus* может развиваться в пересаженном легком, а также в кожных покровах реципиента, что вызывает определенные опасения [102].

Aspergillus sp. У больных МВ в послеоперационном периоде может развиваться аспергиллез легких. Данные о его частоте, как и клинические исходы после ТЛ разноречивы [103]. Колонизация *Aspergillus* у пациента МВ до ТЛ приводит к более высокому риску развития аспергиллезного трахеобронхита и инвазивного аспергиллеза после операции. Именно поэтому большинство центров рекомендуют проводить противогрибковую терапию еще до трансплантации.

3. ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ

Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами и дальнейшему развитию хронической инфекции легочной ткани больных муковисцидозом, одним из важнейших условий более благоприятного течения основного заболевания является его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями, вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий, перечисленных выше, по нашему мнению, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных муковисцидозом.

Для предупреждения распространения *B. ceracia complex*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA* среди больных МВ необходимо внедрить инфекционный контроль за инфекциями, вызванными этими бактериями, который должен включать постоянный эпидемиологический мониторинг (надзор) и профилактические мероприятия.

3.1. Эпидемиологический мониторинг (надзор) за инфекциями, вызванными бактериями *B. ceracia complex*, *Acromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*

В «Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» приведены принципы эпидемиологического надзора за ИСМП и определены приоритетные направления совершенствования надзора за ИСМП. Также разработаны Федеральные клинические рекомендации по эпидемиологическому мониторингу и профилактике инфекций, вызванных *MRSA* и *P. aeruginosa* [104; 105], которые можно применить, в том числе, и для предупреждения распространения этих инфекций среди больных МВ, но отсутствуют рекомендации по эпидемиологическому мониторингу и профилактике инфекций, вызванных *B. ceracia complex* и *Achromobacter spp.*

Цель эпидемиологического мониторинга при МВ — получение фактов и данных, на основе которых можно будет разработать, планировать, внедрить и оценить направления профилактических мероприятий для предупреждения распространения *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA* как среди больных МВ, так и в госпиталях.

Задачами эпидемиологического мониторинга за инфекциями, вызванными *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA* должны быть:

1. Оценка распространенности инфекций, вызванных *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA* среди больных МВ в каждом субъекте РФ;
2. Выявление особенностей эпидемического процесса и факторов риска инфицирования этими микроорганизмами;
3. Микробиологический мониторинг хронической инфекции, вызванной *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*;
4. Оптимизация системы профилактических и противоэпидемических мероприятий;
5. Прогнозирование эпидемической ситуации.

Эпидемиологический мониторинг должен включать:

- выявление, учет, регистрация и анализ всех случаев инфекций, вызванных *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*;
- сбор и передача информации о вновь выявленных случаях инфекций;
- обработка и анализ данных из медицинских организаций различных регионов;
- оценка эпидемиологической информации и эпидемиологический анализ (ретроспективный и оперативный);
- статистический анализ результатов исследования.

Для этого необходимо внедрение современных информационных технологий системы сбора, учета, хранения и передачи информации, организация и обеспечение информационных потоков.

Ключевым моментом своевременного выявления вышеуказанных инфекций является постоянный микробиологический мониторинг хронической инфекции, в основе которого лежит лабораторная диагностика и мониторинг возбудителей. Для улучшения лабораторной диагностики необходимо совершенствование и унификация методов исследования биологического материала от больного МВ и идентификации возбудителей (алгоритм диагностики).

3.1.1. Контроль микрофлоры дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом

- Микробиологическому обследованию подлежат все больные МВ не реже 1 раза в квартал, а также при каждом амбулаторном посещении и при госпитализации не только для назначения правильной антибиотикотерапии, но и с целью разделения потоков больных с разными инфекциями при амбулаторном обследовании и изоляции при госпитализациях;
- При эрадикации *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры рекомендуется сдавать анализ через 7-10 дней после окончания курса антибактериальной терапии;
- При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре анализ рекомендуется сдавать 1 раз в 3 мес., в период проведения эрадикационной терапии — ежемесячно;
- Микробиологическое исследование должно быть проведено не ранее чем за 1 мес. до планируемой амбулаторной консультации или плановой госпитализации;
- Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата) для идентификации патогена (патогенов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры (А);
- У детей до 5 лет целесообразно проводить диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева [106]. Для детей старше 5-6-летнего возраста и взрослых приоритетным является анализ мокроты [107];
- У детей с полипозным синуситом — исследование рекомендуется проводить путем получения глубокого мазка при риноскопии;
- При наличии непроизвольного отхаркивания у пациентов со стабильным течением болезни рекомендовано ежегодно исследовать диагностический материал на выявление НТМБ;
- При отсутствии клинических проявлений, свидетельствующих о возможном развитии микобактериоза, пациентам, у которых нет непроизвольного отхаркивания мокроты, скрининг на культуры НТМБ не требуется;
- Для скрининга НТМБ нужно использовать посевы и мазки на наличие кислотоустойчивых бактерий, которые берутся из мокроты пациента;
- Не рекомендуется брать орофарингеальные мазки для скрининга НТМБ и аспергиллеза;
- Не рекомендуется использование трансбронхиальной биопсии (ТББ) как рутинной медицинской практики, для обнаружения НТМБ у пациентов с МВ, если есть основания подозревать у них микобактериоз;
- Рекомендуется направлять образцы свободно отделяемой или индуцированной мокроты пациентов с МВ, получающих лечение от НТМБ, на анализ культур НТМБ каждые 4-8 недель в течение всего курса лечения для оценки микробиологического ответа.

Для своевременной организации изоляционно-ограничительных мер необходима разработка и внедрение скрининговых экспресс методов (экспресс выявление в мокроте больного доминирующих возбудителей методом ПЦР, MALDI-TOF или секвенирования 16s rDNA).

Микробиологический мониторинг должен включать этиологическую расшифровку хронической инфекции, внутривидовую идентификацию и типирование возбудителей, выявление новых возбудителей, определение спектра устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам, постоянный мониторинг антибиотикочувствительности возбудителя хронической инфекции, молекулярно-генетические исследования доминирующих возбудителей с целью выявления эпидемических маркеров, клонального происхождения и микроэволюционных процессов.

Методы отбора проб

- Для бактериологического анализа рекомендуется проводить исследование свободно отделяемой мокроты, которая является оптимальным биоматериалом для микробиологической диагностики респираторных инфекций при МВ (В).
- При отсутствии свободно откашливаемой мокроты, допускается сбор индуцированной мокроты и носоглоточного аспирата после кинезитерапии. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1Б).
- Если получение свободно отделяемой мокроты затруднено или пациент не может откашливать мокроту (дети до 5-6 лет), то рекомендуется исследовать глубокий мазок с задней стенки глотки (С) [106; 107].
- Другие методы для выявления хронической респираторной инфекции следует применять у пациентов с клиническим ухудшением и, особенно, с отрицательным результатом посева отделяемого, полученного глубоким мазком с задней стенки глотки (С).

3.1.2. Выявление источника, путей и факторов передачи

При первичном выявлении у больного МВ *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного клона *P. aeruginosa* и MRSA, а также при выявлении нового генотипа необходимо проводить эпидемиологическое расследование с целью выявления источника или источников инфекции, факторов передачи, а также контактировавших больных МВ. При выявлении источников и факторов инфекции в дальнейшем могут потребоваться дополнительные действия (например, изоляция госпитализированного больного МВ, т.е. источника инфекции, внеплановая профилактическая дезинфекция больницы, а также микробиологическое обследование контактировавших пациентов).

Для выявления источника инфекции и факторов передачи необходимо собрать эпидемиологический анамнез и провести внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов. При этом исходят из предположения, что штаммы *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA, выделенные от источника инфекции, с объектов внешней среды, являющихся факторами передачи, и от обследуемого больного МВ, должны быть идентичными по фенотипическим и генотипическим свойствам [108]. Для бактерий *Bcc* и *Achromobacter spp.* типирование по фенотипическим свойствам имеет низкую дискриминационную способность. В связи с этим более информативным являются молекулярно-генетические методы типирования. Для оперативного анализа и выявления источника используются быстрые и относительно дешевые методы, основанные на ПЦР (например, RAPD-ПЦР, ПЦР-ПДФР и др. (таблица 4). Можно также применить другие методы типирования (PFGE, MLST и др.).

Таблица 4. Основные методы молекулярно-генетического типирования

Микроорганизмы	Молекулярно-генетические методы типирования
<i>B.ceracia complex</i>	RAPD, PFGE, MLST
<i>P. aeruginosa</i>	RAPD, PFGE, MLST
<i>S. aureus</i>	RAPD, ПЦР-ПДФР коагулазного гена, Sccmec типирование, MLST, spa-типирование,
<i>Achromobacter spp.</i>	RAPD, PFGE, MLST

Генетическое типирование на данном этапе могут выполнять как лаборатории стационаров, использующие в своей практике метод ПЦР, так и «референс-лаборатории» (при их наличии) (Приложение Б, рис. 15).

Следующий этап исследования штаммов проводят в «референс»-лаборатории (или в специализированной). При невозможности внутривидового типирования в лаборатории стационара для выявления источника инфекции, штаммы *Bcc* и *Achromobacter spp.* отправляют в «референс»-лабораторию, где исследуют фенотипические свойства и проводят типирование. В «референс»-лабораторию направляют:

- все изоляты (*Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентные *P. aeruginosa* и *MRSA*), впервые выделенные от каждого пациента;
- по крайней мере, по одному изоляту *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного *P. aeruginosa* и *MRSA* в год от каждого пациента;
- любой изолят, подозрительный на возможную связь со вспышкой или трансмиссией между больными;
- грамотрицательные колистинрезистентные микроорганизмы, которые не были идентифицированы окончательно после рутинного анализа или при сомнительных результатах.

Доставка изолятов должна осуществляться максимально быстро с соблюдением мер биологической безопасности, применяемых при упаковке и транспортировке штаммов микроорганизмов согласно санитарным правилам СП 1.2.036095. Штаммы должны сопровождаться направлением, содержащим информацию о больном, о предполагаемых источниках и факторах риска колонизации данным микроорганизмом.

В референс-лаборатории проводят типирование методами, основанными на секвенировании, имеющими высокую разрешающую способность и высокую межлабораторную воспроизводимость результатов (мультилокусное или однолокусное секвенирование), электрофорез в пульсирующем электрическом поле, которые являются наиболее точными. На основании данных типирования можно будет осуществлять слежение за динамикой распространения среди больных МВ клонов имеющих эпидемическое значение, а также оценить циркуляцию международных эпидемических клонов.

3.1.3. Мониторинг антибиотикочувствительности

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

В таблице 5 приведены антимикробные препараты, резистентность к которым основных возбудителей хронической инфекции легких у больных МВ является клинически и эпидемиологически значимой и подлежит мониторингу.

Таблица 5. Антимикробные препараты, резистентность к которым подлежит мониторингу

Микро- организм	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Bcc</i>	<i>Achromobacter spp.</i>	<i>S. maltophilia</i>
АМП	Бета-лактамы	ЦПС	ЦПС	ЦПС	ЦПС
	Фторхинолоны	Карбапенемы	Карбапенемы	Карбапенемы	Фторхинолоны
	Рифампицин	Фторхинолоны	Фениколы	Фениколы	Карбапенемы
	Макролиды	Аминогликозиды	Ко-тримоксазол	Ко-тримоксазол	Фениколы
	Линезолид	Колистин		Колистин	Ко-тримоксазол
	Ванкомицин				

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

На основе полученных данных проводится эпидемиологическая диагностика с определением типа эпидемического процесса по ведущему пути передачи и эпидемическое прогнозирование.

ние. Данные эпидемиологического мониторинга могут быть использованы в качестве основы при разработке научно обоснованных эффективных мер по борьбе с распространением *Vss*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентных *P. aeruginosa* и MRSA, микобактерий и грибов среди больных МВ и в популяции в целом. При этом, в случае с МВ, как и при других хронических инфекциях, результаты проводимых мероприятий будут заметны через многие годы.

3.2. Организация оказания помощи больным. Профилактика инфекции

3.2.1. Общие меры профилактики

- Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) больного МВ. Категория А
- Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями. Категория А
- Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с больными МВ:
 - использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа, пульсоксиметра и т.д.
 - использование одноразовых пеленок для осмотра. Категория В
 - использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения мер контактной изоляции (*B. ceracia complex*, MRSA, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), и во время кинезитерапии. Категория А
 - использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии. Категория А
- Контакты между больными МВ должны быть сведены к минимуму. Категория А
- Гигиена рук медицинских работников:
 1. Мытье и дезинфекция рук проводится:
 - после снятия перчаток. Категория В
 - до и после контакта с больным. Категория В
 - после контакта со:
 - слизистыми больного. Категория А
 - мокротой больного. Категория А
 - предметами, загрязненными мокротой больного. Категория А
 - дыхательным оборудованием, которым пользовался больной. Категория А
- Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре. Категория А
- Медицинские работники, непосредственно контактирующие с больными, не должны использовать накладные ногти. Категория С
- Использование перчаток необходимо при: контакте с больными, требующими изоляции, контакте с мокротой или кровью больного
- Использование одноразовых пеленок, халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой больного (при дренаже, аспирации, осмотре больного с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью. Категория А
- Гигиена рук пациентов:
 - обработка спиртовыми антисептиками (в нескольких клинических исследованиях показано, что обработка спиртовыми антисептиками удаляет бактерии с рук эффективнее, чем мытье рук с антисептическим мылом). Если есть видимое загрязнение, то используют мыло и антисептик. Категория А
 - после пульсоксиметрии. Категория С
 - после контакта с медицинским оборудованием. Категория С
 - после проведения кинезитерапии. Категория А
 - после посещения санузла. Категория А
 - после приема врачом. Категория А
- Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой больного,

должны утилизироваться согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» как отходы класса Б [109]. (См. Приложение Б, таблицы 3, 4, 5.)

3.2.2. Дезинфекция в амбулаторных условиях

Оборудование:

- Спирометры — внутренние механизмы аппарата не стерилизуются, не дезинфицируются. Обработка турбины или датчика производится в соответствии с инструкцией изготовителя, обязательно использование одноразовых антибактериальных фильтров, предпочтительны одноразовые загубники или стерилизация многоразовых. У пациентов, подлежащих мерам контактной изоляции, спирометрия должна проводиться на отдельном аппарате. Категория А
- Пульсоксиметры — обработка рук спиртовым антисептиком после использования. Категория В
- Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами. Категория В
- Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования. Категория А
- Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента). Категория В
- Обработка фонендоскопа после каждого осмотра больного. Категория В

3.2.3. Организация амбулаторной и стационарной помощи

- Прием пациентов с МВ не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие больные МВ. 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/](http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/)) и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society [109; 110].
- 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.
- После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек.
- Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами.
- Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов [23; 24; 111].

3.2.4. Правила ожидания приема врача в поликлинике

- Все больные муковисцидозом, ожидая начала приема, обязаны находиться в лицевой маске. Категория В
- Гигиена рук (обработка дезинфицирующим раствором из бесконтактных диспенсеров в зоне ожидания, использование антибактериальных гелей или спиртовых салфеток для индивидуального использования). Категория А
- Сплевание мокроты должно осуществляться пациентом в бумажный платок или салфетку, можно баночку (одноразовый стакан) с крышкой. Категорически запрещается эвакуация мокроты в раковину, душевую кабину или унитаз. Категория А
- Больные в зоне ожидания должны находиться друг от друга на расстоянии не менее 2 метров. Категория С

- Не рекомендуется использовать предметы, которые нельзя обработать после посещения Центра муковисцидоза (мягкие игрушки и пр.). Категория С
- Не рекомендуется принимать пищу, находясь в общей зоне ожидания приема. Категория С
- В центре муковисцидоза правила поведения больных должны быть размещены на доске объявлений, на сайте организации (www.mukoviscidoz.org) и доступны для ознакомления.

3.2.5. Правила нахождения больных МВ в стационаре [108; 112; 113; 114].

- Больные, инфицированные Всс, MRSA, НТМБ или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Категория А
- 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
- Все пациенты после трансплантации должны находиться в одноместной палате. Положительное давление и микропористая фильтрация воздуха не требуются. Категория С
- Больные МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате. Категория С
- 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) [109].
- Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые контейнеры, открывающиеся без касания рук. Категория А (согласно СанПиН 2.1.7.2790-10) [109].
- В стационарных условиях больные МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома. Категория А
- Обрабатывать руки перед выходом из палаты. Категория А
- Избегать контактов с другими больными МВ. Категория А
- В общих помещениях держаться от других больных на расстоянии не менее 2 метров. Категория В
- Использовать лицевую маску. Категория С
- Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть осведомлены о правилах изоляции больных МВ. Категория С
- Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку при госпитализации и размещены на сайте ЛПУ.

3.2.6. Инженерный путь решения инфекционного контроля при планировке отделения, вентиляции

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

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

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

3.2.7. Принципы размещения больных, правила движения пациентов и персонала в отделении

Перед госпитализацией пациенты сдают микробиологический анализ (не ранее чем за 1 месяц). Больные размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.

Боксы для больных со стафилококковой и синегнойной инфекцией желательно размещать при планировании отделения в противоположных концах коридора или на разных этажах. Посещение диагностических процедур должно планироваться согласно микрофлоре дыхательного тракта.

Пациент с высевом из мокроты *Bcc* во время амбулаторной консультации должен осматриваться в отдельном боксе с отдельным входом, не заходя в центр муковисцидоза. Госпитализация больных с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных больных, и больные проходят в палаты (боксы) через отдельный вход. Госпитализация пациентов с *Bcc* осуществляется в лечебные учреждения, имеющие специализированные боксы для данной инфекции. Бокс для больных с *Bcc* и *Achromobacter spp.* размещают изолированно или в конце коридора отделения. Для данной категории больных должно быть отдельное медицинское оборудование для каждого пациента (индивидуальный спирометр, фонендоскоп, пульсоксиметр, глюкометр, тонометр и т.д.) [112; 115].

Дезинфекция помещений, оборудования и т.д. проводится согласно Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58)

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

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

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

Подготовка к очистке

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

Уход за соединительной трубкой

- Подключить соединительную трубку к компрессору;
- Включить компрессор;
- Оставить компрессор в работающем состоянии до тех пор, пока конденсат, образовавшийся в трубке, не будет удален воздухом, проходящим через трубку;
- при загрязнении и изменении цвета пластмассы трубку-воздуховод следует заменить.

Очистка

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

Дезинфекция

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

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

Дезинфекция кипячением

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

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

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

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

Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск инфицирования. Дезинфекция не завершена, если была прекращена до автоматического выключения дезинфектора, или минимальное время дезинфекции, указанное в инструкции по эксплуатации дезинфектора не истекло. Дезинфектор должен содержаться в чистоте, и его работоспособность следует регулярно контролировать.

Дезинфекция с помощью микроволнового дезинфектора

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

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

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

Условия дезинфекции в микроволновой печи:

Мощность в ваттах	Время дезинфекции	Время охлаждения
850–950	4 мин.	2 мин.
600–850	6 мин.	2 мин.

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

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

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

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

Химическая очистка с дезинфекцией

Очистка и дезинфекция могут быть проведены в рамках одного цикла при помощи химических веществ. С этой целью используется чистящее и дезинфицирующее средство Vomix® plus. Для обеспечения безопасности при обращении с химическими веществами следуйте инструкции по эксплуатации дезинфицирующего средства, в частности прилагаемой инструкции по технике безопасности.

Приготовьте 2% раствор Vomix® plus путем смешивания 10 мл концентрата с 500 мл водопроводной воды.

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

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

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

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

Визуальный контроль

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

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

Сушка и хранение

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

Не следует оставлять небулайзер для хранения в ванной комнате.

Стерилизация в условиях стационара

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

Подготовка и процедура автоклавирования

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

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

Хранение

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

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

Содержание и очистка компрессора

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

Замена фильтра

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

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

Очищать фильтр и использовать его повторно запрещается!

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

Сроки использования небулайзера и компрессора.

- Быстро изнашиваемые комплектующие, такие как небулайзер, мундштук или маска, трубка-воздуховод и фильтр к компрессору подлежат регулярной замене, не реже одного раза в год, а в случае сильного загрязнения, деформации или поломки — немедленно.
- При колонизации антибиотикорезистентной микробной флорой смену небулайзера рекомендуется производить после каждого курса ингаляционной антибактериальной терапии или 1 раз в 2-3 мес. В остальных случаях не реже 2 раз в год.

- Компрессор должен быть ежегодно протестирован специалистами технической поддержки.
- Ожидаемый средний срок службы компрессора ингаляционной системы определяется согласно эксплуатационной документации.

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

3.2.9. Организация обучения и досуга больных муковисцидозом

ДДУ, школы, и другие образовательные учреждения

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

Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ

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

Строительство, ремонт, садоводческие работы

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

Организация санаторно-курортного лечения

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

При организации санаторно-курортного лечения требования предъявляются аналогично, как при госпитализации (см. Организация амбулаторной и стационарной помощи). При организации санаторно-курортного лечения в один заезд должны быть направлены больные с однотипной микрофлорой. Рекомендуется размещать пациентов на отдельных этажах или в разных корпусах, не допускать их контакта при выполнении диагностических и лечебных процедур, в столовой и игровых комнатах.

Общественные места

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

- Гигиену рук.

Обрабатывать руки антибактериальным гелем или спиртовыми салфетками перед принятием пищи, после посещения туалета, после контакта с животными или игры на детской площадке (работе на огороде и т.д)

- Ношение лицевой маски.

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

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

Больные МВ в одной семье

- Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование). Категория А
- Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга. Категория А
- Больные МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здороваться за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друга на расстоянии 2 м. Категория В
- Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования. Категория А

3.2.10. Профилактика водного пути инфицирования

- Вода из-под крана. Может содержать атипичные микобактерии, синегнойную палочку, грибы. Вода, очищенная с помощью фильтров, не пропускающих частицы $> 0,2$ мкм, безопасна, но тем не менее использовать ее как питьевую можно только после кипячения. Для разведения ингаляционных растворов использовать стерильную воду. Стерильная вода может со временем контаминироваться, как быстро это происходит, неизвестно [109; 115; 116; 117].
- Аспираторы, небулайзеры (возможна передача инфекции от оборудования больному). Для аэрозольной терапии используются только стерильные растворы, применять их следует с соблюдением асептики. После каждого использования необходимо проводить деcontamination и стерилизацию оборудования.
- Душевые кабины в бассейне, аквапарки, бассейны малого объема (в том числе детские бассейны при отелях), бани/сауны могут стать источником инфекции.
- Водоемы со стоячей или загрязненной водой, родники (небольшие озера и водохранилища, особенно с большим количеством диких птиц и др.) могут стать источником инфекции.

Профилактика водного пути инфицирования

- Полоскать рот и употреблять в пищу только кипяченую или бутилированную воду. Категория С
- Использовать для ингаляционной терапии только стерильные растворы. Категория А
- Смывать воду в унитазе только при закрытой крышке. Категория С
- Обслуживать небулайзер после каждого использования. Категория А
- Менять фильтры и небулайзер 1 раз в 6 месяцев и при проведении эрадикационной терапии инфекций. Категория С
- Дезинфицировать назальный душ после каждого использования. Категория А
- У детей раннего возраста для анализа микробной флоры проводить глубокий мазок из зева или получать мокроту, используя индивидуальный аспиратор. Категория С
- Не мыться в душевой кабине до и после посещения бассейна. Категория С
- Избегать купания в мелких бассейнах, аквапарках, загрязненных водоемах. Категория С
- Не употреблять воду из источников и родников. Категория С [108; 118].

3.2.11. Пищевой путь инфицирования. Профилактика пищевого пути инфицирования

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

Профилактика пищевого пути инфицирования

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

3.2.12. Воздушно-капельный и контактный пути заражения. Профилактика

Воздушно-капельный и контактный пути заражения

1. Воздушно-капельный путь передачи инфекции — это заражение через воздух, в который попадают и распространяются на расстояние около 2 м при разговоре, кашле и чихании больных мельчайшие брызги и капли слюны и носовой слизи, содержащие возбудителей болезней — капельная инфекция (основные возбудители хронического микробно-воспалительного процесса дыхательного тракта (Всс, MRSA, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), а также грипп, ангина, дифтерия, коклюш, корь, скарлатина, туберкулез). При высыхании этих брызг и капель возбудители болезни долго сохраняются в пыли — пылевая инфекция. Заражение происходит при вдыхании возбудителей болезней.
2. Контактные путь через поверхности, также может быть причиной инфицирования.
3. *Aspergillus spp.* обитают в почве и на растительных остатках. В связи с этим они постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений. Поскольку *Aspergillus spp.* распространены повсеместно, полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно, тем не менее следует стремиться максимально снизить риск инфицирования.
4. Респираторные вирусы являются важными патогенами для пациентов с МВ. Вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус и риновирусы, имеют относительно короткие периоды инкубации (менее 1 недели), а передача происходит в основном посредством прямого контакта с инфицированными людьми или косвенного контакта, касаясь инфицированных предметов. Капельная передача инфекционных респираторных секретов происходит с вирусом гриппа и аденовирусами. Дети с МВ не более восприимчивы к инфекциям вирусных респираторных путей, чем их здоровые сверстники. Однако респираторные вирусные заболевания могут у них протекать тяжелее и способствовать развитию бактериальной инфекции [116].

Профилактика [117; 118; 119]

- Не подходить к другим пациентам с МВ ближе, чем на 2 м.
- Использовать лицевые маски.
- Использовать лицевую маску во время повышенной заболеваемости и посещения общественных учреждений, а также при посещении лечебных учреждений.
- Обрабатывать поверхности после больных.
- Обработка рук.
- Больные МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью.
- Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п.
- В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести больных МВ в другое помещение.

Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.

В квартирах больных МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр.

В связи с тем, что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта больных МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Больные муковисцидозом (МВ) представляют собой одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных, и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания [120; 121]. Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция вызвана не одним возбудителем, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов [3; 120; 122]. В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [123; 124; 125]. АБТ может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, включая методы оптимизированной антибиотикотерапии, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания.

Рекомендована антибактериальная терапия всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 103-4 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом высеве *P. aeruginosa* (плановые курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер, при необходимости в сочетании с внутривенной терапией) [126; 127]. (Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)

Комментарии:

Противопоказания: определяются индивидуально и зависят от индивидуальной непереносимости (в том числе аллергия), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста больного.

Выбор лекарственного препарата (АБП) или препаратов определяется: видом возбудителя, выявленного у больного; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному АБП; эффективностью предшествующего курса антибактериальной терапии, фазой заболевания (обострение — ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция — впервые выявленный возбудитель).

Выбор пути введения определяется: видом возбудителя, выявленного у больного; фазой заболевания (обострение — ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция — впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная — стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии.

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы инфекционного процесса — лихорадка, хрипы в легких), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, нейтрофилез, уровень С-реактивного белка) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, повышение или снижение колониеобразующих единиц и т.д.), по данным инструментального исследования (увеличение ОФВ1), данным КТ и рентгенографии органов грудной клетки и пазух носа (исчезновение инфильтрации, обструкции, ателектазов).

Оценка безопасности лечения: зависит от применяемого лекарственного средства (ЛС), состояния органов детоксикации и проводится с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций.

Дополнительные замечания:

Рекомендации для проведения антибактериальной терапии:

1. При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β -лактамы антибиотики в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте больного одновременно двух микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.

2. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:
 - может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (при наличии небулайзера и соответствующих навыков у больного или его близких). В случаях, если нет условий для регулярного проведения ингаляции в домашних условиях, лучше перейти к приему АБП внутрь;
 - для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма). У детей до 6 лет безопасность терапии оценивается, исходя из наличия симптомов обструкции (появление кашля, осиплости голоса или хрипов в легких);
 - перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (Ипратропия бромид+ Фенотерол согласно инструкции или сальбутамол детям до 12 лет 2 мг, взрослым и детям старше 12 лет 2,5 мг через небулайзер за 15-30 минут до ингаляции антибиотика), муколитиков (гипертонический раствор натрия хлорида от 3 до 7% в зависимости от возраста и переносимости), а также кинезитерапию с применением дыхательных тренажеров;
 - при ингаляции АБП в домашних условиях, если в одном помещении с больным проживают дети, необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;
 - при ингаляции АБП лучше применять мундштук (загубник), чем маску, за исключением детей до 3-х лет. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;
 - больные всегда должны пользоваться индивидуальным небулайзером и проводить его обработку согласно инструкции.
3. Применение АБП внутрь используется для терапии обострений МВ в домашних условиях или для профилактического лечения больных, инфицированных *P. Aeruginosa*, и другими патогенами;
4. Применение АБП внутривенно показано:
 - при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях ЛПУ);
 - для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда применение АБП внутрь оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних условиях);
 - при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у больных, получающих АБП внутрь (внутривенная терапия в домашних условиях);

4.1. 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 6.1 Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин + Клавулановая кислота (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	60-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Оксациллин Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Цефалексин Код АТХ: J01DB01	25-50-100 мг/кг		Внутрь	3-4
Цефаклор Код АТХ: J01DC04	20-40 мг/кг До 1 года 375 мг 1-7 лет 500 мг > 7 лет 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефуросим Код АТХ: J01DC02	20-30 мг/кг	0,5-1 г	Внутрь	2
Цефуросим аксетил	150-200 мг/кг	3-9 г	В/в	3-4
Цефуросим натрия				
Азитромицин Код АТХ: J01FA10	> 6 мес – 10 мг/кг в день 15-25 кг – 200 мг 26-35 кг – 300 мг 36-45 кг – 400 мг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	15 мг/кг 1-2 г – 125 мг 3-6 лет – 250 мг 7-9 лет – 375 мг > 10 лет – 500 мг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин Код АТХ: J01FA07	40-50 мг/кг	1-3 г	Внутрь	2-3
Клиндамицин Код АТХ: J01FF01	20-40 мг/кг	1,8 г – 2,4 г	Внутрь	3-4

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Доксициклин 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,	1 день – 200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1-2
	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			
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	6-10 мг\кг по триметоприму До 5 мес. 240 мг 6 мес.–5 лет – 480 мг 6-12 лет – 480-960 мг Старше 12 лет – 1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфаметоксазолу	Внутрь	2-3
Рифампицин* 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 6.2 Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин + Клавулановая кислота (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 — 375 мг 1-7 лет — 500 мг > 7 лет — 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефуросим Код АТХ: J01DC02	20-30 мг/кг	0,5-1 г	Внутрь	2
Цефуросим аксетил	150-200 мг/кг	3-9 г	В/в	3-4
Цефиксим Код АТХ: J01DD08	8 мг/кг 6 мес – 1 год — 75 мг 1-4 года — 100 мг 5-10 лет — 200 мг 11-12 лет — 300 мг	400 мг	Внутрь	1-2
Цефтриаксон Код АТХ: J01DD04	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефотаксим Код АТХ J01DA10	50-100 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4
Азитромицин* Код АТХ: J01FA10	> 6 мес — 10 мг/кг в день 15-25 кг — 200 мг 26-35 кг — 300 мг 36-45 кг — 400 мг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	15 мг/кг 1-2 года — 125 мг 3-6 лет — 250 мг 7-9 лет — 375 мг >10 лет — 500 мг	1г	Внутрь	2

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Доксициклин 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	2-4 г в	внутрь	

Примечание: *в последние годы большинство штаммов *Haemophilus influenzae* в России умеренно резистентны к азитромицину и кларитромицину (МАКМАХ, НИИИХ, <http://map.antibiotic.ru>). Применение этих антибиотиков возможно только в случае выявленной чувствительности возбудителя [15].

4.2. 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 цефалоспорином 3–4 поколения (Табл. 7). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [128; 130; 131; 132; 133; 134]. (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Таблица 7. Антибиотики, применяемые у больных МВ, при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин Код АТХ: J01GB06	15-20 мг/кг	700-1000 мг	В/в	1-2
Гентамицин Код АТХ: S01AA11 Тобрамицин Код АТХ: J01GB01	10 мг/кг	10 мг/кг	В/в	1-2
	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3-4 дозы более 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) < 1 мг/л			
	15-40 мг/кг	1,5-2,25 г	внутрь	2-3
Ципрофлоксацин* Код АТХ: J01MA02	10 мг/кг	800 мг	В/в	2
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	150-250 мг/кг	6 –9 г	В/в	2-3
Цефепим Код АТХ: J01DD08	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Пиперацillin + Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270-360 мг/кг	13,5 г	В/в	3-4
Тикарциллин + Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320-400 мг/кг	9-18 г	В/в	4

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Цефоперазон + Сульбактам 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 + Циластатин Код АТХ: J01DH51	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
Меропенем Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг	3-6 г	В/в	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50 тыс – 75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	В/в	3

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

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 [128; 130; 131; 132; 133; 134] и ингаляционные антибиотики.

4.2.1. Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при МВ

Первичная эрадикация *Pseudomonas aeruginosa*

Исследования показали, что хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa* ведет к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивную недостаточность, высокую смертность [135]. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции [128; 132; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

Лечение максимально эффективно при его проведении в течение первых 4 недель после выявления *Pseudomonas aeruginosa* [142; 143]. Обобщающие зарубежные консенсусы показали, что более эффективны пролонгированные до 6-12 месяцев курсы антибактериальной терапии (Табл. 8) [128; 144; 145; 146].

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 × 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) ввиду необходимости совмещать лечение с пероральным приемом ципрофлоксацина 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 [147].

Таблица 8. 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-й месяц — тобрамицин в ингаляциях — раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения.
2-й месяц — перерыв согласно схеме лечения
3-й месяц — тобрамицин в ингаляциях — раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения.
(Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)
4-й месяц — перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного высева.
5-й месяц — тобрамицин в ингаляциях — раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения. (Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)
Отрицательный посев мокроты — стоп-терапия.
В случае положительного высева после первого месяца ингаляций тобрамицином:
• Ингаляции коллистиметата натрия 1-2 млн × 2 раза в день 1 мес. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения. • Ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день) 28 дней. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения. • При сохраняющемся высева синегнойной палочки — внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности действия. <i>Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин 20 мг/кг 1 раз в день + Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или Меропенем 60-120 мг/кг/24 час в/в или другой антибиотик, активный против синегнойной палочки (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)</i> • Затем продолжение чередования ингаляций коллистиметат натрия 1-2 млн × 2-3 раза в день с тобрамицином (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день) в течение 3 мес. • При сохраняющемся высева синегнойной палочки: – ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день) циклами по 28 дней 6 курсов в год

- или ингаляции колистиметата натрия 1-2 млн × 2-3 раза в день постоянно
- или чередование колистиметата натрия 1-2 млн × 2 раза в день с тобрамицином (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день), 6 курсов в год каждого.

2-я схема

Проведение санитарно-эпидемических мероприятий (см. раздел 4.4)

1-й месяц — Ципрофлоксацин* 30-40 мг/кг/сутки внутрь в 2 приема 1 мес. Колистиметат натрия* в ингаляциях 1-2 млн × 2 раза в день 1 мес. Посев мокроты через 7-10 дней после окончания лечения. В случае отрицательного посева в группе детей до 3 лет без признаков поражения бронхолегочной системы терапию можно прекратить. Бактериологический контроль проводить ежемесячно до 6 мес.

2-3-й месяц — колистиметат натрия в ингаляциях 1-2 млн × 2 раза в день 2 мес., ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сут внутрь в 2 приема 1 мес. Посев мокроты — через 7-10 дней после окончания лечения. (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**)

При отрицательном посеве — продолжение ингаляций колистиметата натрия в ингаляциях 1-2 млн × 2 раза в день 3 мес. При сохраняющемся отрицательном посеве — стоп-терапия.

При сохраняющемся посеве синегнойной палочки — внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности флоры действия. Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин 20 мг/кг 1 раз в день + Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или Меропенем 60-120 мг/кг/24 час в/в или другой антибиотик, активный против синегнойной палочки (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**)

После курса внутривенной терапии продолжить чередование ингаляций тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день) 28 дней, с колистиметатом натрия 1-2 млн × 2 раза в день, 1 мес в течение 3 мес (2 курса тобрамицина и 1 курс колистиметата натрия).

При сохраняющемся посеве синегнойной палочки терапия назначается по одному из нижеперечисленных вариантов с учетом чувствительности:

1. Ингаляции тобрамицина (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день) циклами по 28 дней, 6 курсов в год.
2. Ингаляции колистиметата натрия 1-2 млн × 2-3 раза в день постоянно.
3. Чередование колистиметата натрия 1-2 млн × 2 раза в день с тобрамицином для ингаляций (раствор 300 мг/4 мл × 2 раза в день или порошок 112 мг × 2 раза в день), по 6 курсов в год каждого. Назначается при появлении мукоидной формы и/или увеличении степени обсемененности.

* Первое применение лекарственного препарата у детей off label — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить 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, колестиметата натрия) по решению консилиума специалистов и индивидуальной заявке [148].

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 внутривенной 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 ингаляции раствора колестиметата натрия 2-4 млн ЕД/24 ч постоянно (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**), или чередование колестиметата натрия и тобрамицина в ингаляциях. (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств А**)

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 колестиметата натрия.

4.2.2. 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* с 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]:

- Комбинация из трёх препаратов является более эффективной. Курс от 3 недель и более.

- Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов.
- Наибольшую активность *in vitro* сохраняют Цефтазидим, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем, Имипенем, Ко-тримоксазол и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем, Тобрамицин, Ко-тримоксазол, Пиперациллин+Тазобактам, Доксциклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «серасия syndrome» (цепация-синдром) 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)
- Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Ко-тримоксазолом и /или Доксциклином и /или Хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia ceracia complex* рекомендуется прием таблетированных форм Ко-тримоксазола.
- Большинство микроорганизмов *Burkholderia ceracia complex* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия и Аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина.
- В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух β -лактамовых антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).
- Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение Тобрамицина, Меропенема и Цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования [149]. (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).

Комментарий: об эрадикации *Burkholderia ceracia complex* можно судить только через год после последнего посева при условии, как минимум, трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты, а также ПЦР — диагностики. В отношении больных, высевающих *Burkholderia ceracia complex*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер [134].

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

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

- 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.
- При хронической инфекции используются длительно ингаляции Колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции Меропенема (2-я линия).
- *Achromobacter spp* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биоплёнку, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.
- 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 преципитирую-

щих антител ассоциируется с более быстрым падением лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции и *Burkholderia ceracia complex* (к заболеванию предрасполагает иммунодефицит).

Таблица 10. Антибиотики, применяемые при высеve *Burkholderia ceracia complex*, *Achromobacter spp.*

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

Примечание: 1 — для *Achromobacter spp.*

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

4.2.4. Антибактериальная терапия при высеve MRSA (метициллин-резистентного стафилококка)

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что MRSA ассоциируется со сниженной лёгочной функцией и большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью [150]. В настоящее время подходы к лечению варьируют от наблюдения

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

- При первичном высеvе 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 [151]. При этом необходимо помнить о гепатотоксичности препаратов. Возможной альтернативой является использование ванкомицина ингаляционно (off label, по решению врачебной комиссии) (табл. 11).

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) [151];
- 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 11. Антибиотики, применяемые при высеve 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 5 мес 240 мг 6 мес – 5 лет — 480 мг 6-12 лет — 480-960 мг Старше 12 лет — 1920 мг	1920 мг	внутри	2
Линезолид Код АТХ: J01XX08	До 12 лет: 20 мг/кг (максимально 600 мг) Старше 12 лет: 1200 мг	1200 мг	Внутри, в/в	2
Фузидиевая кислота Код АТХ: J01XC01	40-60 мг/кг/сут <1 года: 15 мг/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		внутри	3
Рифампицин Код АТХ: J04AB02	20 мг/кг (максимально 600-1200 мг)	600-1200 мг	внутри	2
Доксициклин Код АТХ: J01AA02	У пациентов старше 12 лет: 200 мг в первый день, далее 100 мг/сут	200 мг	внутри	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:* Первое применение лекарственного препарата у детей off label — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению консилиума специалистов с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного отделения (центра, предпочтительнее в условиях дневного стационара). В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата можно продолжить в амбулаторных условиях.

4.2.5. Антибактериальная терапия микобактериозов

Поражение легких, вызванное нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностика и лечение микобактериозов не стандартизированы. Тем не менее, большинство схем лечения сводятся к рекомендациям, представленным в данном разделе.

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

Режимы приема антибиотиков представлены в Таблице 12, а значимые побочные эффекты/явления токсичности описаны в Таблице 13.

Антибиотикотерапия микобактериоза, вызванного *M. abscessus*

Учитывая недостаток данных клинических испытаний, существует большое разнообразие назначаемых режимов терапии. Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии больных МВ при *M. abscessus* [152]:

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

Комментарии:

- 1) Схема внутривенного введения амикацина с цефокситином и/или имипенемом и/или тигециклином является наиболее распространенной. К препаратам с установленной *in vitro* активностью относятся макролиды (кларитромицин и азитромицин), линезолид, клоfazимин, а также периодически: ципрофлоксацин и/или моксифлоксацин.
- 2) Возникает все больше опасений по поводу того, что лечению пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, у которых имеется либо ген *erm* [153] (что фенотипически выражается в индуцибельной резистентности к макролиду), либо мутация 23S rRNA (что приводит к высокой конститутивной резистентности к макролиду) может препятствовать переходу с внутривенной на пероральную терапию (учитывая относительно низкую эффективность перорального приема антибиотиков), и, в таком случае, может быть показана продолжительная/сверхпродолжительная внутривенная терапия двумя и более эффективными антибиотиками.

- 3) Наряду с амикацином, имипенем является одним из препаратов выбора в качестве сопутствующей внутривенной терапии; препарат имеет высокую активность *in vitro*, в то время как профиль побочных эффектов благоприятнее, чем у цефокситина и тигециклина.
- 4) Активность *in vitro* кларитромицина несколько выше, чем у азитромицина, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена *erm* [153] противоречивы [154; 155; 156]. Кларитромицин является более мощным ингибитором ферментной системы P450, чем азитромицин, поэтому побочные взаимодействия препаратов с ним более распространены.
- 5) Линезолид демонстрирует активность *in vitro* в приблизительно 50% культур *M. abscessus*. Тем не менее, необходимо действовать с особой осторожностью при лечении пациентов с хроническими сопутствующими инфекциями метициллин-резистентного золотистого стафилококка, т.к. длительная терапия линезолидом может спровоцировать резистентность MRSA.
- 6) Фторхинолоны и миноциклин/доксикаклин редко демонстрируют активность *in vitro*, хотя они и включены в стандартную схему лечения [154].
- 7) Клофазимин обладает значительной активностью *in vitro* в отношении *M. abscessus* [157].

Таблица 12. Схема применения антибиотиков для лечения заболеваний легких, вызванных микобактериями *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) при МВ [152]

Антибиотик	Способ применения	Дозировка для детей/подростков	Дозировка для взрослых
Амикацин* Код АТХ: J01GB06	Внутривенно	Детям: 15-30 мг/кг раз в день Подросткам: 10-15 мг/кг раз в день Максимальная доза: 1500 мг в день	10-30 мг/кг раз в день Или 15 мг/кг в день двумя отдельными дозами Применять раз в день в течение 3 недель
Амикацин*†‡	Ингаляция небулайзером	250-500 мг 1 или 2 раза в день	250-500 мг 1 или 2 раза в день
Азитромицин Код АТХ: J01FA10	Перорально	Детям: 10-12 мг/кг раз в день Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг раз в день
Цефокситин Код АТХ: J01DC01	Внутривенно	50 мг/кг три раза в день (максимальная доза — 12 г/день)	200 мг/кг тремя отдельными дозами (максимальная доза — 12 г/день)

Антибиотик	Способ применения	Дозировка для детей/подростков	Дозировка для взрослых
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	Перорально	7,5 мг/кг два раза в день (максимальная доза — 500 мг)	500 мг два раза в день [§]
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	Внутривенно	Не рекомендуется	500 мг два раза в день [§]
Клофазимин ^{†§}	Перорально	1-2 мг/кг раз в день (максимальная доза — 100 мг)	50-100 мг раз в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) Код АТХ: J01EE01	Перорально	10-20 мг/кг два раза в день	960 мг два раза в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) Код АТХ: J01EE01	Внутривенно	10-20 мг/кг два раза в день	1,44 г два раза в день
Этамбутол Код АТХ: J04AK02	Перорально	Младенцам и детям: 15 мг/кг раз в день, подросткам: 15 мг/кг раз в день	15 мг/кг раз в день
Имипенем Код АТХ: J01DH51	Внутривенно	15-20 мг/кг два раза в день (максимальная доза — 1000 мг)	1 г два раза в день
Линезолид ^{**} Код АТХ: J01XX08	Перорально	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза-600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Линезолид ^{**} Код АТХ: J01XX08	Внутривенно	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза-600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Моксифлоксацин Код АТХ: J01MA14	Перорально	7,5-10 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза — 400 мг в день)	400 мг раз в день
Миноциклин Код АТХ: J01AA08	Перорально	2 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза — 200 мг)	100 мг два раза в день
Рифампин (рифампицин) Код АТХ: J04AB02	Перорально	10-20 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза — 600 мг)	< 50 кг 450 мг раз в день > 50 кг 600 мг раз в день

Антибиотик	Способ применения	Дозировка для детей/подростков	Дозировка для взрослых
Рифабутин Код АТХ: J04AB04	Перорально	5-10 мг/кг раз в день (максимальная доза — 300 мг)	150-300 мг раз в день 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента CYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор CYP3A4
Стрептомицин* Код АТХ: J01GA01	Внутримышечно/внутривенно	20-40 мг/кг раз в день (максимальная доза — 1000 мг)	15 мг/кг раз в день (максимальная доза — 1000 мг)
Тигециклин ^{††} Код АТХ: J01AA12	Внутривенно	8-11 лет: 1,2 мг/кг два раза в день (максимальная доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза — 100 мг, затем — 50 мг 1 или 2 раза в день	Ударная доза — 100 мг, затем — 50 мг 1 или 2 раза в день

* Регулируйте дозировку в соответствии с уровнем. Обычно начальная доза составляет 15 мг/кг для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня < 5-10 микрограммов/мл

[†] При хорошей переносимости

[‡] Смешанный с физраствором

[§] Для пациентов с весом менее 55 кг врачи рекомендуют дозу 7,5 мг/кг два раза в день

[¶] Доступно только в США при подаче заявки в Администрацию по продуктам питания и лекарствам США на проведение клинических испытаний нового лекарственного препарата

^{**} Обычно применяют с большой дозой (100 мг в день) пиридоксина (Витамин В6) для сокращения риска появления цитопении

^{††} Многие врачи рекомендуют предвведение одного или более противорвотных средств до введения основного средства, и/или постепенную эскалацию дозы от 25 мг каждый день для уменьшения тошноты и рвоты

Таблица 13. Важные побочные/токсические действия антибиотиков и рекомендуемые методы контроля за бактериями MAC и MABSC при МВ [152]

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
Амикацин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови* Проверка концентрации креатинина в крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
Азитромицин	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики, аудиограммы ЭКГ

Препарат	Частые побочные/ токсические действия	Методы контроля
Кларитромицин	Гепатит Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики
Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими пробирными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
Клофазимин	Пигментация кожи† Энтеропатия (иногда имитирующая недостаточность поджелудочной железы)† Тошнота и рвота	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики
Ко-тримоксазол	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики
Этамбутол	Неврит зрительного нерва Периферическая невропатия	Проверка симптоматики (потеря цветового зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения‡ Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
Имипенем	Гепатит	Печеночные пробы
Имипенем (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
Линезолид	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
Моксифлоксацин	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ
Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
Рифампин и рифабутин	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения Почечная недостаточность (рифампин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Проверка симптоматики Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Анализ крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
Рифабутин	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики Проверка симптоматики
Стрептомицин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
Тигециклин	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит Гипопротеинемия Билирубинемия	Проверка симптоматики Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови§ Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови

* Для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 мкг/мл.

† Токсическое действие может сохраняться спустя 3 месяца после прекращения приема клофазимида из-за длительного периода полувыведения.

‡ При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры

§ У лиц с почечной недостаточностью

Антибиотикотерапия микобактериозов, вызванных МАС (*Mycobacterium avium complex*)

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

- Одна и та же схема лекарственной терапии рекомендована для всех видов культур, относящихся к группе МАС.
- В случае с чувствительной к кларитромицину формой нетуберкулезного микобактериоза легких (НТМБЛ) группы МАС применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампина и этамбутола [158].
- Не рекомендуется применять прерывистую схему (три раза в неделю) перорального приема антибиотиков для лечения НТМБЛ группы МАС.
- Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБЛ группы МАС.
- При лечении НТМБЛ группы МАС проводить начальный курс амикацина внутривенно при наличии одного или нескольких нижеследующих условий:
 - положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей;
 - рентгенологическая картина образования в легких каверн или тяжелой инфекции;
 - системные признаки заболевания;
- Лечение пациентов с формой НТМБЛ группы МАС, резистентной к кларитромицину, должны совместно заниматься специалисты в области НТМБ и МВ.

Комментарии:

1. Пациенты с высокой бактериальной нагрузкой (согласно положительному результату в тесте микроскопии мазка мокроты, наличию каверны и/или существенных воспалительных процессов в легких, или систематических симптомов на рентгене) могут почувствовать улучшения после первоначального (1-3 месяца) курса инъекций амикацина или стрептомицина в дополнение к стандартному курсу лечения из трех препаратов для пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС. Имеющиеся данные не показывают различий между токсичностью при приеме 15 мг/кг амикацина 1 раз в день или 25 мг/кг три раза в неделю [159].
2. Применение амикацина в виде аэрозоля вместо внутривенного аминогликозида может быть более предпочтительным ввиду менее тщательного наблюдения и меньшего токсического действия, однако данные результатов лечения остаются неполными, и эффективность такого лечения для пациентов с каверной легких, с субтерапевтическими уровнями лекарств сомнительна.
3. Основными факторами риска для развития у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, устойчивости к кларитромицину являются макролидная монотерапия и предыдущее лечение макролидами с несоответствующими дополняющими препаратами. Поэтому, необходимо незамедлительно прекратить прием макролидов (обычно прописываемых в качестве противовоспалительных препаратов при МВ) после изоляции микобактерий, при этом макролиды никогда не должны прописывать для лечения заболеваний легких, вызванных МАС, без двух соответствующих дополняющих препаратов.
4. Макролидная терапия обычно не рекомендована при заболеваниях легких, вызванных МАС, при устойчивости к кларитромицину [158], однако макролиды могут оказывать благоприятное влияние при МВ благодаря своим свойствам не-антибиотиков. Кларитромицин-устойчивые пациенты с заболеваниями легких, вызванными МАС, могут испытывать эффект от лечения парентерального аминогликозида, рифамицина (обычно рифабутина) и этамбутола в сочетании с одним или несколькими дополняющими

препаратами (учитывая небольшое количество данных практических рекомендаций) [158; 160; 161], такими как хинолон или клоfazимин. Рифабутин может давать положительный эффект при лечении кларитромицин-устойчивых пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, однако часто проявляются побочные действия (особенно, патологическое изменение крови, расстройство желудочно-кишечного тракта, полиартралгия), которые требуют снижения дозы или полной остановки лечения [162; 163; 164].

5. Для отдельных пациентов с локальной бронхоэктатической болезнью тяжелой формы может потребоваться хирургическая резекция, однако эта процедура не подходит для пациентов с МВ из-за большой вероятности распространения бактерий МАС.
6. Офтальмологическая токсичность этамбутола с большей вероятностью возникает у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, чем у пациентов с туберкулезом, получающих лечение, ввиду более длительного проведения терапии. Пациенты, которым прописан этамбутол, должны регулярно проводить оценку четкости зрения, цветовое зрение, однако, визуальные симптомы такого побочного действия часто проявляются до проведения тестов. Поэтому пациенты должны быть предварительно осведомлены о возможных побочных действиях этамбутола, и самостоятельно сообщать об изменениях в зрении, после чего лечение этамбутолом необходимо приостановить до проведения офтальмологического обследования.
7. Нередко у пациентов с МВ изолируется более одного вида НТМБ [165; 166]. В таких случаях рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяются постоянно, и какая/какие являются причиной появления заболевания.
8. Заболевания легких, вызванные НТМБ, нередко сочетаются аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и/или высевом грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах бронхоальвеолярного лаважа. Поскольку рифамицины ускоряют почечный метаболизм азоловых противогрибковых препаратов, лечение аспергиллеза при заболеваниях легких, вызванных МАС, представляется более сложным. Первый способ — применять рифабутин вместо рифампина (лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству цитохрома Р450) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и вориконазолом или позаконазолом, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов рифабутина, чем вориконазол, с корректировкой дозировки в соответствии с уровнями концентраций [167; 168]. При недоступности терапевтического лекарственного мониторинга вместо рифампина может применяться амикацин через небулайзер или клоfazимин [169].

4.2.6. Антимикотическая терапия аспергиллеза

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 АII)

- 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 ВII).
- При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе проводят лечение противогрибковыми ЛС, иногда в сочетании с системными глюкокортикостероидами [170; 171]. Препараты выбора:

- Вориконазол (Код АТХ: J02AC03 (Voriconazole)). п/о 400 мг/сут (А II);
- Итраконазол (Код АТХ: J02AC02 (Itraconazole)) 200 — 400 мг/сут (А 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 В назначают редко, в случае тяжелого состояния пациента и/или неэффективности азолов [171; 172]. Препараты выбора:
 - Вориконазол (Код АТХ: J02AC03 (Voriconazole)) п/о 400 мг/сут (А II);
 - Итраконазол (Код АТХ: 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 [171; 173]. Препарат выбора: вориконазол (Код АТХ: 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 АТХ: 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 АТХ: J02AX05 (Micafungin)). в/в 100 мг/сут (С II).

Комментарии: применение микафунгина разрешено с периода новорожденности, каспофунгина — 3-х месяцев, вориконазола — 2 лет, позаконазола — 13 лет, итраконазола, анидулафунгина — 18 лет. При использовании триазольных ЛС следует учитывать межлекарственные взаимодействия. Для достижения эффекта и предупреждения НЯ показано определение концентрации триазольных ЛС в плазме крови.

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

5. РЕАБИЛИТАЦИЯ — НЕ ПРИМЕНИМО

6. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ГРУППАМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ

Условия оказания медицинской помощи:

- **амбулаторно** (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при возможности вызова медицинского работника;
- **в дневном стационаре** (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- **стационарно** (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества оказания помощи:

- В амбулатории созданы условия, обеспечивающие разделение потоков в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта, предупреждение контактов между больными в зонах ожидания (регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии) и санитарных комнатах.

да ☐ или нет ☐

- В стационаре созданы условия, обеспечивающие размещение больных в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом.

да ☐ или нет ☐

- Собран биологический материал (мазок с задней стенки глотки, мазок из зева, мокрота) для бактериологического исследования культуральным методом от пациентов при наличии признаков инфекционно-воспалительного процесса нижних дыхательных путей с целью установления этиологической значимости выделенных патогенов.

да ☐ или нет ☐

- Отправлен выделенный из биологического материала (мазок с задней стенки глотки, мазок из зева, мокрота) микроорганизм на молекулярно генетическое исследование с целью выявления принадлежности изолята к эпидемическому клону.

да ☐ или нет ☐

Временные критерии качества

- Биологический материал: мазок с задней стенки глотки, мазок из зева, мокрота от пациентов при наличии признаков инфекционно-воспалительного процесса собран и направлен для бактериологического исследования культуральным методом в случае острой инфекции не позднее 24 часов с момента обращения пациента за медицинской помощью.

да ☐ или нет ☐

- При амбулаторном наблюдении — сообщение о результатах микробиологического исследования с идентификацией доминирующих клинически значимых микроорганизмов передается в течение 24 часов с момента получения анализа в поликлинику по месту жительства (больному или его родителям) и назначается антибактериальная терапия после посещения больным центра МВ.

да ☐ или нет ☐

- Специфическая этиотропная антибактериальная терапия назначена (скорректирована) не позднее одного часа (при экстренной и неотложной помощи) и 24 часов (при плановой госпитализации) с момента сообщения о положительном результате культурального посева на наличии возбудителей инфекций и установлении антибиотикочувствительности выделенных возбудителей или по результатам предшествующего анализа.

да ☐ или нет ☐

Результативные критерии качества

- Отсутствие новых случаев инфицирования больных эпидемическими клонами *Bcc*, *Achromobacter spp*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

да ☐ или нет ☐

- Отсутствие отрицательной динамики в соматическом статусе пациента после оказания медицинской помощи в амбулатории и в стационаре, связанное с инфицированием эпидемическими клонами *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

да ☐ или нет ☐

- Отсутствие вновь появившихся возбудителей в биологическом материале из нижних дыхательных путей, относящихся к эпидемическими клонам *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* по результатам контрольного бактериологического исследования.

да ☐ или нет ☐

- Отсутствие или снижение обсемененности мокроты или посева отделяемого из зева при глубоком заборе мазка, положительная клинико –лабораторная и рентгенологическая картина после курса антибактериальной терапии (внутривенной или ингаляционной).

да ☐ или нет ☐

- Отсутствие *P. Aeruginosa* при микробиологическом исследовании через 6 месяцев терапии первичного высева.

да ☐ или нет ☐

- Отсутствие (снижение) обсемененности мокроты или посева отделяемого из зева при глубоком заборе мазка, обострений, потребовавших применение внутривенной антибактериальной терапии в течение года при терапии хронической *P. Aeruginosa* согласно рекомендациям.

да ☐ или нет ☐

ЛИТЕРАТУРА

1. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Муковисцидоз. Монография под редакцией проф. Капранова Н.И., проф. Каширской Н.Ю. Глава 4. Микробиология и эпидемиология инфекционных осложнений у больных муковисцидозом. –М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2014; с. 108-148.
2. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2(1):29-34.
3. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Г.В. Алексеева, С.Ю. Семькин, Аветисян Л.Р., Н.Ю. Каширская, Н.В. Пивкина, Г.А. Данилина, А.Б. Батов, Г.П. Бусуек. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2010; № 1: с. 15-20.
4. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 1-70.
5. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2012; № 4: с. 93-98.
6. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr. Pulmonol* 1998; 25(5): 304-8.
7. Liu L., Coenye T., Burns J.L., Whitby P.W., Stull T.L., LiPuma J.J. Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylooxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40(4):1210-3.
8. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Климко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии* — 2018; Т 10 № 2.(в печати).
9. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам. *МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ* 2016; №15: с. 44-49.
10. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Site founded by: Euzéby J.P. URL: <http://www.bacterio.net>.
11. Gillet Y., Sarte B., Vanhems, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton–Valentine Leukocidin and highly lethal necrotizing pneumoniae in young immunocompetent patients. *Lancet* 2;359(9308):753-9.
12. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. URL: <http://www.cff.org>.
13. Armstrong-Esther, C. A., and J. E. Smith. 1976. Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann. Hum. Biol.* 3: 221–227.
14. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(5):298-306.
15. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3 / под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. — Смоленск: МАКМАХ, 2013; с. 480.
16. Cocchi P, Cariani L, Favari F, Lambiase A et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Italian cystic fibrosis patients: A national overview. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(6): 407-11.
17. Шагинян И.А., Дмитренко О.А. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных инфекций, вызываемых метициллиноустойчивыми стафилококками. *Ж.МЭИ* 2003; №3: с. 99-109.
18. Bien J., Sokolova O., Bozko P. «Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response,» *Journal of Pathogens* 2011;2011:601905.
19. Gilligan P.H., Lum G., Vandamme P.A.R., Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. In: Murray P.R., Baron E.J.,

- Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover F.C., editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press. 2003; c. 729-748.
20. Kiska D.L., Gilligan P.H. *Pseudomonas*. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Tenover F.C., editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press. 2003; c. 719-728.
 21. Costerton, W., and Anwar, H. *Pseudomonas aeruginosa: The Microbe and Pathogen*. *Pseudomonas aeruginosa Infections and Treatment*. 1994; c.1-17.
 22. Jensen ET, Giwercman B, Ojienyi B, Bangsbo JM, Hansen A, Koch C, Fiehn NE, Høiby N. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment. *J Hosp Infect* 1997; 36(2):117-22.
 23. Saiman L., Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient to patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(5 Suppl):S6-52.
 24. Speert D.P., Campbell M.E. Hospital epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J. Hosp. Infect* 1987; 9(1):11-21.
 25. Norman A, Ciofu O, Amador CI, Høiby N, Jelsbak L. Genome Sequence of *Pseudomonas aeruginosa* Strain DK1-NH57388A, a Stable Mucoid Cystic Fibrosis Isolate. *Genome Announc* 2016; 25(4):1.
 26. Fothergill JL, Walshaw MJ, Winstanley C. Transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infections. *Eur Respir J* 2012; 40(1):227-38.
 27. Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K, Giesbrecht-Lewis T et al. Infection with transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 304(19):2145-53.
 28. Armstrong D, Bell S, Robinson M, Bye P et al. Evidence for spread of a clonal strain of *Pseudomonas aeruginosa* among cystic fibrosis clinics. *J Clin Microbiol* 2003; 41(5):2266-7.
 29. Jelsbak L, Johansen HK, Frost AL, Thøgersen R, Thomsen LE, et al. (2007) Molecular epidemiology and dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* populations in lungs of cystic fibrosis patients. *Infect Immun* 75: 2214–2224.
 30. Luna RA, Millecker LA, Webb CR, Mason SK, Whaley EM, Starke JR, Hiatt PW, Versalovic J. Molecular Epidemiological Surveillance of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in a Pediatric Population of Patients with Cystic Fibrosis and Determination of Risk Factors for Infection with the Houston-1 Strain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(4):1237-40.
 31. Ben Haj Khalifa A, Moissenet D, Vu Thien H, Khedher M. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. *Ann Biol Clin* 2011; 69(4):393-403.
 32. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В. и др. «Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисцидозом». *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; №4: с.24-31.
 33. Drevinek P, Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(7):821-30.
 34. Coenye T, LiPuma JJ. Multilocus restriction typing: a novel tool for studying global epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2002; 185(10):1454-62.
 35. Coenye T, Spilker T, Van Schoor A, LiPuma JJ, Vandamme P. Recovery of *Burkholderia cenocepacia* strain PHDC from cystic fibrosis patients in Europe. *Thorax* 2004; 59(11):952-4.
 36. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Кунда М.С., Аветисян Л.Р., Орлова А.А., Лунин В.Г., Л.В. Авакян, Н.И. Капранов, Е.Л. Амелина, А.Г. Чучалин, А.Л. Гинцбург. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. *Молекулярная генетика микробиология и вирусология* 2013; № 2: с. 22-30.
 37. LiPuma, J. J., K. A. Marks-Austin, D. S. Holsclaw, Jr., G. B. Winnie, P. H. Gilligan, and T. L. Stull. Inapparent transmission of *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* among patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Infect. Dis J* 1994; 13(8):716-9.

38. Doring, G., S. Jansen, H. Noll, H. Grupp, F. Frank, K. Botzenhart, K. Magdorf, and U. Wahn. 1996. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr. Pulmonol* 21(2):90-100.
39. Tablan, O.C., W.J. Martone, C.F. Doershuk, R.C. Stern, M.J. Thomassen, J.D. Klinger, J.W. White, L. A. Carson, and W. R. Jarvis. Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. *Chest* 1987; 91:527-532.
40. Pegues, D.A., D.V. Schidlow, O.C. Tablan, L.A. Carson, N.C. Clark, and W.R. Jarvis. Possible nosocomial transmission of *Pseudomonas cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994; 148:805-812.
41. Govan, J.R., P.H. Brown, J. Maddison, C.J. Doherty, J.W. Nelson, M. Dodd, A.P. Greening, and A.K. Webb. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342:15-19.
42. Mahenthiralingam E., Urban T.A., Goldberg J.B. The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. *Nature Reviews. Microbiology* 2005; 3(2):144-56.
43. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros* 2013; 12(3):298-301.
44. Coward A, Kenna DT, Perry C, Martin K, et al. Use of *nrdA* gene sequence clustering to estimate the prevalence of different *Achromobacter* species among Cystic Fibrosis patients in the UK. *J Cyst Fibros* 2016; 15(4):479-85.
45. Barrado L., Brañas P., Orellana M.Á. et al. Molecular characterization of *Achromobacter* isolates from cystic fibrosis and non cystic fibrosis patients in Madrid, Spain. *J. Clin. Microbiol* 2013; 51(6):1927-30.
46. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Разнообразие и опасность *Achromobacter* spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2015; 25 (4): 389–401.
47. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, Raia V. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(8):973-80.
48. Ridderberg W., Bendstrup K.E., Olesen H.V. et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. *J Cyst Fibros* 2011; 10(6):466-9.
49. Van Daele S, Verhelst R, Claeys G, Verschraegen G, Franckx H, Van Simaey L, de Ganck C, De Baets F, Vaneechoutte M. Shared Genotypes of *Achromobacter xylosoxidans* Strains Isolated from Patients at a Cystic Fibrosis Rehabilitation Center. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2998-3002.
50. Jakobsen TH, Hansen MA, Jensen PØ, Hansen L., et al. Complete genome sequence of the cystic fibrosis pathogen *Achromobacter xylosoxidans* NH44784-1996 complies with important pathogenic phenotypes. *PLoS ONE* 2013; 22;8(7):e68484.
51. Marshall NC, Finlay BB. Targeting the type III secretion system to treat bacterial infections. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 18(2):137-52.
52. Hutchison ML, Bonell EC, Poxton IR, Govan JR. Endotoxic activity of lipopolysaccharides isolated from emergent potential cystic fibrosis pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27(1):73-7.
53. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, Ulmer AJ, Zähringer U, Seydel U, Di Padova F, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J* 1994; 8(2):217-2.
54. Tian F, Ding Y, Zhu H, Yao L, Du B. Genetic diversity of siderophore-producing bacteria of tobacco rhizosphere. *Braz J Microbiol* 2009; 40(2): 276–284.
55. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клин Микробиол Антимикроб Химотер* 2005; 2005; 7: 3: 271-285.

-
56. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71 Suppl 1:i1-22.
 57. van der Werf et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:62.
 58. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. *Практическая медицина* 2011; № 3 (51): с. 39–50.
 59. Литвинов В.И., Дорожкова И.Р., Макарова М.В., Краснова М.А., Фрейман Г.Е. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий. *Вестник РАМН* 2010; № 3: с.7-11.
 60. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб: Медицинская пресса, 2005; с.224.
 61. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) «Туберкулёз и болезни лёгких» 2017; 95(5):54-59.
 62. Laura Viviani a, 1 , Michael J. Harrison b,1 , Anna Zolin a , Charles S. Haworth b , R. Andres Floto b,c Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF) *Journal of Cystic Fibrosis* 2016; 15(5):619-23.
 63. Manika K, Giouleka P, Zarogoulidis K, Kioumis I. Multidrug-resistant tuberculosis in an adult with cystic fibrosis. *Respiration* 2013; 85(4):350-3.
 64. Marco A, Montales MT, Mittadodla P, Mukasa L, Bhaskar N, Bates J, Patil N. Tuberculosis reinfection in a pregnant cystic fibrosis patient. *Respir Med Case Rep* 2015; 23;16:57-9.
 65. Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Steuer G, Stafler P, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015; 14(1):53–62.
 66. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Falkinham III JO, Holland SM, Prevots DR. Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 15;186(6):553-8.
 67. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(7):807-12.
 68. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(3):378–84.
 69. Wanyama SS, Thomas M, Jansen J, on behalf of all members of the BMRRBM. Comparing the best spirometry values of the year with values obtained at the last consultation in cystic fibrosis patients in Belgium using the CF registry data. *J Cyst Fibros* 2010; 9(S1):S111.
 70. Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, Hockey PM, Jones GR, Bruce KD. Characterization of bacterial community diversity in cystic fibrosis lung infections by use of 16S ribosomal DNA terminal restriction fragment length polymorphism profiling. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5176–5183.
 71. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, Wolfgang MC, Boucher R, Gilpin DF, McDowell A, Elborn JS. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 1;177(9):995-1001.
 72. C. Williams, R. Ranjendran, G. Ramage Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Curr Fungal Infect Rep* 2016; 10:163–169.
 73. M. Pihet, J. Carrere, B. Cimon, D. Chabasse, L. Delhaes, F. Symoens, J. P. Bouchara. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Medical Mycology* 2009; .
 74. Cimon B, Carre`re J, Chazallette JP, et al. Fungal colonization and immune response to fungi in cystic fibrosis. *J Mycol Me`d* 1995; 5:211-216.
-

75. John J. LiPuma et al. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2): 299–323.
76. S. Ziesing, S. Suerbaum, L. Sedlace. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center *Medical Mycology* 2016; 54: 781–786.
77. Dales R. E., et al. Adverse health effects among adults exposed to home dampness and molds 1991; 143(3):505-9.
78. Górny R.L, et al. Fungal fragments as indoor air biocontaminants. *Appl. Environment. Microbiol* 2002; 68(7): 3522–3531.
79. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами. Дисс. 2008 г.
80. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 2012;7(4):e36077.
81. J.C. Liu et al. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* 2013; 12(3):187-93..
82. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):639-46.
83. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. 2000.
84. Valletta EA, et al. Sensitization to *Aspergillus* and allergic bronchopulmonary aspergillosis in a cystic fibrosis population. 1993.
85. Nicolai T, et al. Correlation of IgE antibody titer to *Aspergillus fumigatus* with decreased lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990.
86. Becker JW, et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 109(6):1536-40.
87. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Сиянова Е.А., Кулястова Д.Г., Медведева О.С., Припутневич Т.В., Трофимов Д.Ю., Гордеев А.Б., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2017; № 6: с. 5-13.
88. Kahl B., Hermann M, Everding A.S. et al. Persistent infection with small colony variants strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J.infection Dis.*1998; 177(4):1023-9.
89. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Сиянова Е.А, Медведева О.С.,Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом. *Клин. микробиол. и антимикроб.химиотер* 2014; №4: с. 312-324.
90. Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Шагинян И.А., Романова Ю.М., Степанова Т.В., Батов А.Б., Гинцбург А.Л. Исследование вирулентных свойств госпитальных штаммов бактерий комплекса *V. serasia*, выделенных в стационарах города Москвы ЖМЭИ 2005; №6: с. 46-51.
91. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А., Журавлев В.Ю., Пузанов В.А., Марьяндышев А.О., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Сафонова С.Г., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РОФ. Москва. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: с. 46.
92. Care, Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir* 2009; 15; 6(8): 619–633
93. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effect of panresistant bacteria in cystic fibrosis patient on lung transplantant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1699-704.

-
94. Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 15;178(4):363-71
 95. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(9):1139-45.
 96. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 1;164(11):2102-6
 97. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer Sm, Davis RD, Woods CW, LiPuma JJ. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia. *Am J Transplant* 2008; 8(5):1025-30.
 98. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the Burkholderia cepacia complex. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(9):954-8.
 99. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddel TK, Hutcheon MA, et al. Survival of lung transplantation patients with cystic fibrosis harboring pan resistant bacteria other than Burkholderia cepacia, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (8): 834-8.
 100. Lobo LJ, Tulu Z, Aris RM, Noone PG. Pan-Resistant Achromobacter xylosoxidans and Stenotrophomonas maltophilia infection in cystic fibrosis does not reduce survival after lung transplantation. *Transplantation*. 2015; 99(10):2196-202.
 101. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobacteria: II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003 15;167(6):835-40.
 102. Chernenko SM, Humar A, Hutcherson M, Chow CW, Chaparro C, Keshavjee S, Singer LG. Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(12):1447-55.
 103. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, Azad S, Keshavjee S, Tullis E, Husain S. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lungtransplant invasive aspergillosis. *Transplantation* 2014; 97(3): 351-7.
 104. Брусина Е.Б., Дмитренко О.А., Глазовская Л.С., Ефимова Т.В. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014; с. 1-50.
 105. Егорова О.Н., Брусина Е.Б., Григорьев Е.В. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М., 2014; с. 1-82.
 106. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B, Wagener J. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Nov;28(5):321-8.
 107. K. De Boeck, M. Alifir, S. Vandeputte. Sputum induction in young cystic fibrosis patients *Eur Respir J* 2000 91-94, 16:.
 108. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И. [и др.]. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / // Педиатр. — 2016. — Т. 7, № 1. — С. 80-96.
 109. «СанПиН, Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.12.2010 N 163 «Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» (вместе с Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.02.2011 N 19871) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_110948/.
 110. Kerem E., Conway S., Elborn S. [et al.] Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus// *J. Cyst. Fibros.* — 2005. — Vol. 4, № 1. — P. 7-26.
-

111. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kikdjan P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N, Navarro J, Bingen E. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32: 288-292.
112. Conway S., Balfour-Lynn I. M., K. De Rijcke [et al.] European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre// *J. Cyst. Fibros.* — 2014. — Vol. 13 (Suppl. 1). — 3-22.
113. Smyth A. R., Bell S. C., Bojcin S. [et al.] European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines// *J. Cyst. Fibros.* — 2014. — Vol. 13 (Suppl. 1). 23-42.
114. Stern M., Bertrand D. P., Bignamini E. [et al.] European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* — 2014. — Vol. 13 (Suppl. 1). — S 43-59.
115. Harvard Medical School, Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia and ventilator circuits: time for change? / *Resp. Care*, 1994; 39:1191-1236.
116. Favero M.S., Carson L.A., Bond W.W., Petersen N.J. *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. *Science*. 1971 173:836-8.
117. Carson L.A., Favero M.S., Bond W.W., Petersen N.J., Morphological, biochemical, and growth characteristics of *pseudomonas cepacia* from distilled water. *Appl Microbiol.* 1973 25:476-83.
118. Hirche T.O., Bradley J., d'Alquen D. [et al.] Travelling with cystic fibrosis: recommendations for patients and care team members// *J. Cyst. Fibros.* — 2010. — Vol. 9, № 6. — P. 385-99.
119. Döring G., Hoiby N.. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cyst. Fibros.* — 2004. — Vol. 3, № 2. — P. 67-91.
120. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 108-149.
121. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз — медико-социальная проблема. М., Ярославль: Печатный дом, 2013, 235с.
122. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2013 12 (1): 24–30.
123. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
124. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E., et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001 P. 277–87., 32:.
125. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur. Respir.* 2007 29: 522–6.
126. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012., 18 (6): 567–74.
127. Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *The ISME Journal*. 2011 5 (1): 20–29
128. Alan R. Smyth, Scott C Bell, Snezana Bojcin, et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014 13: 23–42.
129. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009. ,7-75
130. Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A., et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009 и 802–8., 180:.
131. Ratjen F, Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 65 (4) : 286-291.
132. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012 67 (10): 853-859.
133. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 12(1):29-34.

-
134. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия имени Г.Н. Сперанского. 2014. т. 93. №4, стр. 107-122.
 135. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997 23: 330–5.
 136. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2011 10 (1): 54–61.
 137. Littlewood J.M., Miller M.G., Ghoneim A.T., Ramsden C.H.. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985 1: 865.
 138. MacLusky I., Gold R., Corey M., Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Pulmonol.* 1989 7: 42–8.
 139. Valerius N.H., Koch C., Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotic treatment of initial colonization with postpones infection and prevent deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–6.
 140. Ryan G, Singh MKD. Inhaled antibiotics for longterm therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 и CD001021.pub2., Issue 3. Art. No.: CD001021. DoI: 10.1002/14651858.
 141. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibros.* 2008 7 (6): 523–30.
 142. Langton-Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: Issue 4. Art. No.: CD004197 (updated 2010) DOI:10.1002/14651858.CD004197. pub3.
 143. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N., et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011 165: 847–56.
 144. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009. 20-30.
 145. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 12(1):29-34.
 146. Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F. et al. Placebocontrolled, double-blind, randomized study of aerolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998 25:88–92.
 147. Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis *J. Pediatr.* 2001 139:572–7.
 148. Oermann C.M. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis// *Pediatr. Pulmonol.* 2010. V. 45. № 11. P.1121-34.
 149. Middleton P.G., Kidd T.J., Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:305–8.
 150. Vallières E., Rendall J. C., Moore J. E. et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis *ERJ Open Res*, 2016 и 2:00064-2015.
 151. Bush A., Rosenthal M., Balfour-Lynn I. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. (7th edition)., Royal Brompton Hospital 2017 178-198.
 152. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis // *Thorax* 2016;71:1-22. .
 153. Bange F.C., Böttger E.C. Improved decontamination method for recovering mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 21:546–8.
-

154. Choi G.E., Shin S.J., Won C.J., et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 186:917–25.
155. Maurer F.P., Castelberg C., Quiblier C., et al. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother* 2014 69:1559–63.
156. Maurer F.P., Bruderer V.L., Ritter C., et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 58:3828–36.
157. van Ingen J, Totten S.E., Helstrom N.K., et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 56:6324–7.
158. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 175:367–416.
159. Peloquin C.A., Berning S.E., Nitta A.T., et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004 38:1538–44.
160. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 174:928–34.
161. Jenkins P.A., Campbell I.A., Banks J., et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008 63:627–34.
162. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995; 21:594–8.
163. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996 23:983–9.
164. Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J. Jr. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus—negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–2.
165. Olivier K.N., Weber D.J., Wallace R.J. Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria.I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 167:828–34.
166. Martiniano S.L., Sontag M.K., Daley C.L., et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014 11:36–44.
167. Schwiesow J.N., Iseman M.D., Peloquin C.A. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections. *Pharmacotherapy* 2008 28:1076–80.
168. Krishna G., Parsons A., Kantesaria B., et al. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007 23:545–52.
169. Field S.K., Cowie R.L. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellular complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest* 2003 124:1482–6.
170. Stevens D.A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 2003. 1;37 S. 3:S 225-64.
171. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.
172. Denning D. W., Cadranell J, Beigelman C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management// *European Respiratory Journal* 2016 47: 45-68.
173. Kwon-Chung K.J., Bennett J. *Medical Mycology*, Philadelphia: Lea &Febiger, 1998 2nd edition 866.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А1. Состав рабочей группы

- Шагинян И.А. д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» МЗ России.
- Брусина Е.Б. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ России.
- Кондратьева Е.И. д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».
- Чернуха М.Ю. д.м.н., в.н.с лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» МЗ России.
- Аветисян Л.Р. к.м.н., в.н.с., лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» МЗ России
- Амелина Е.Л. к.м.н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.
- Красовский С.А. к.м.н, ст.н.с. лаборатории муковисцидоза ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.
- Поликарпова С.В. к.м.н. заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова ДЗ г.Москвы
- Воронина О.Л. к.б.н., заведующая лабораторией анализа геномов ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» МЗ России.
- Шерман В.Д. к.м.н., ст.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».
- Воронкова А.Ю. к.м.н., ст.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».
- Каширская Н.Ю. д.м.н., профессор, гл.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» .
- Ашерова И.К. д.м.н., заведующая отделением пульмонологии ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница №1
- Черноусова Л.Н. д.б.н. профессор, Руководитель отдела микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ».
- Ларионова Е.Е. ст.н.с. отдела микробиологии, к.б.н., заведующая лабораторией микробиологической диагностики туберкулеза ФГБНУ «ЦНИИТ»,
- Андреевская С.Н. к.м.н., ст.н.с. Лаборатория молекулярно-генетических методов исследования, ФГБНУ «ЦНИИТ».
- Смирнова Т.Г. к.м.н., ст.н.с. Лаборатория молекулярно-генетических методов исследования, ФГБНУ «ЦНИИТ».
- Климко Н.Н. д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
- Борзова Ю.В. к.м.н., зав. микологической клиникой ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова минздрава России
- Васильева Н.В. д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, зав. кафедрой медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

- Богомолова Т.С. к.б.н., зав. НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
- Авдеев С.Н. Член-корр. РАН., профессор, д. м. н., зав. отделом интенсивной терапии болезней органов дыхания, интерстициальных заболеваний легких НИИ Пульмонологии ФМБА России.
- Дронов И.А. к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
- Кулько А.Б. к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

Приложение А 2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации в периодических специализированных изданиях, материалы конференций, съездов, публикации, вошедшие в Кокрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например, описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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

Методологическое изучение базировалось на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы варьировали в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Была использована методология NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Для исключения влияния на процесс оценки субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались группой в полной составе. Достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила доказательств	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPP):

- рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте Членов Рабочей группы по разработке рекомендаций.

Уровни убедительности рекомендаций (A-D), уровни достоверности доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики — good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств доступна для понимания и порядок действий выполним в практике.

Получены комментарии со стороны врачей и среднего медицинского персонала родильных домов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы.

Консультации и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте медицинского профессионального сообщества для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Настоящие рекомендации были представлены экспертам НАСКИ (Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помо-

щи), обсуждены и рекомендованы Профильной комиссией по эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 20 ноября 2017 г., экспертам педиатрического респираторного общества на VII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине (18-19 января, 2018 г)

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы Членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму, рекомендации не противоречат действующим нормативно-правовым актам, направленным на охрану здоровья (ст. 41 Конституции Российской Федерации, Федеральный закон от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») и санитарно-эпидемиологическое благополучие населения (Федеральный закон от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Мониторинг клинических рекомендаций (анализ использования клинических рекомендаций, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение дополнений и изменений в клинические рекомендации осуществляет Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Обновление последней версии клинических рекомендаций осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в 3 года. Система ведения клинических рекомендаций предусматривает взаимодействие членов «НАСКИ», Российского респираторного общества, Российского общества медицинских генетиков, Педиатрического респираторного общества со всеми заинтересованными организациями.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ — 10);
4. ГОСТ Р 52600 -2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 05.12.2006 № 288);
5. ГОСТ ИСО/МЭК 17025. Национальный стандарт Российской Федерации. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.
6. ГОСТ Р 52905 — 2007. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования безопасности.
7. ГОСТ Р ИСО 15189 — 2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
8. Приказ МЗ РФ от 19 января 1995г. № 8 О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений.

9. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
10. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
11. Приказ МЗ РФ от 25 декабря 1997г. № 380 О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации.
12. СП 1.3.2322-08 Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. (СП 1.3.2322-08 с изм. и доп. 2 июня 2009 г., 29 июня 2011 г.);
13. СП 1.2.036-95 Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности.
14. СанПиН 2.1.7.2790-10 Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами.
15. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»
16. МР 4.2.0114-16 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. МР МЗ РСФСР от 19.12.1991. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии
17. Приказ МЗиСР РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» ([http:// legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/](http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/)).
18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 15 ноября 2012 г. N 917н.

Стандарты оказания медицинской помощи:

1. Стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1605н).
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1206н)

Другие документы :

Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю Капранова Н.И., М: ООО «Компания БОРГЕС», 2016 г.

Приложение А4. Требования к специалистам и вспомогательному персоналу

Уровень компетентности персонала, участвующего в проведении исследований, должен соответствовать действующему законодательству и быть подкреплен документально (дипломы, сертификаты, свидетельства и др.) в соответствии с действующей номенклатурой специальностей:

- Специалисты с высшим профессиональным образованием по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия», «Медицинская биофизика», «Медицинская кибернетика», имеющие сер-

тификат специалиста по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» и «Бактериология».

- Специалисты с высшим профессиональным образованием по специальности «Биология», «Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Микробиология», «Фармация» и дополнительным профессиональным образованием в соответствии с направлением профессиональной деятельности «Клиническая лабораторная диагностика» или «Бактериология».
- Специалисты со средним медицинским образованием и наличием сертификата по специальности «Лабораторная диагностика», «Лабораторное дело», «Бактериология».

Приложение А5. Требования к обеспечению безопасности труда медицинского персонала

Медицинский персонал, непосредственно участвующий в проведении исследования в лаборатории, обязан соблюдать требования по безопасности труда при работе с микроорганизмами III-IV групп патогенности. В лаборатории должны соблюдаться правила биологической безопасности, правила сбора и утилизации отходов, правила по охране труда.

Все сотрудники должны выполнять инструкции и правила техники безопасности, изложенные в технических паспортах к электрическим приборам, используемым в работе; персонал, работающий с реактивами, должен быть обучен обращению с ними, использовать средства персональной защиты, соблюдать правила личной гигиены

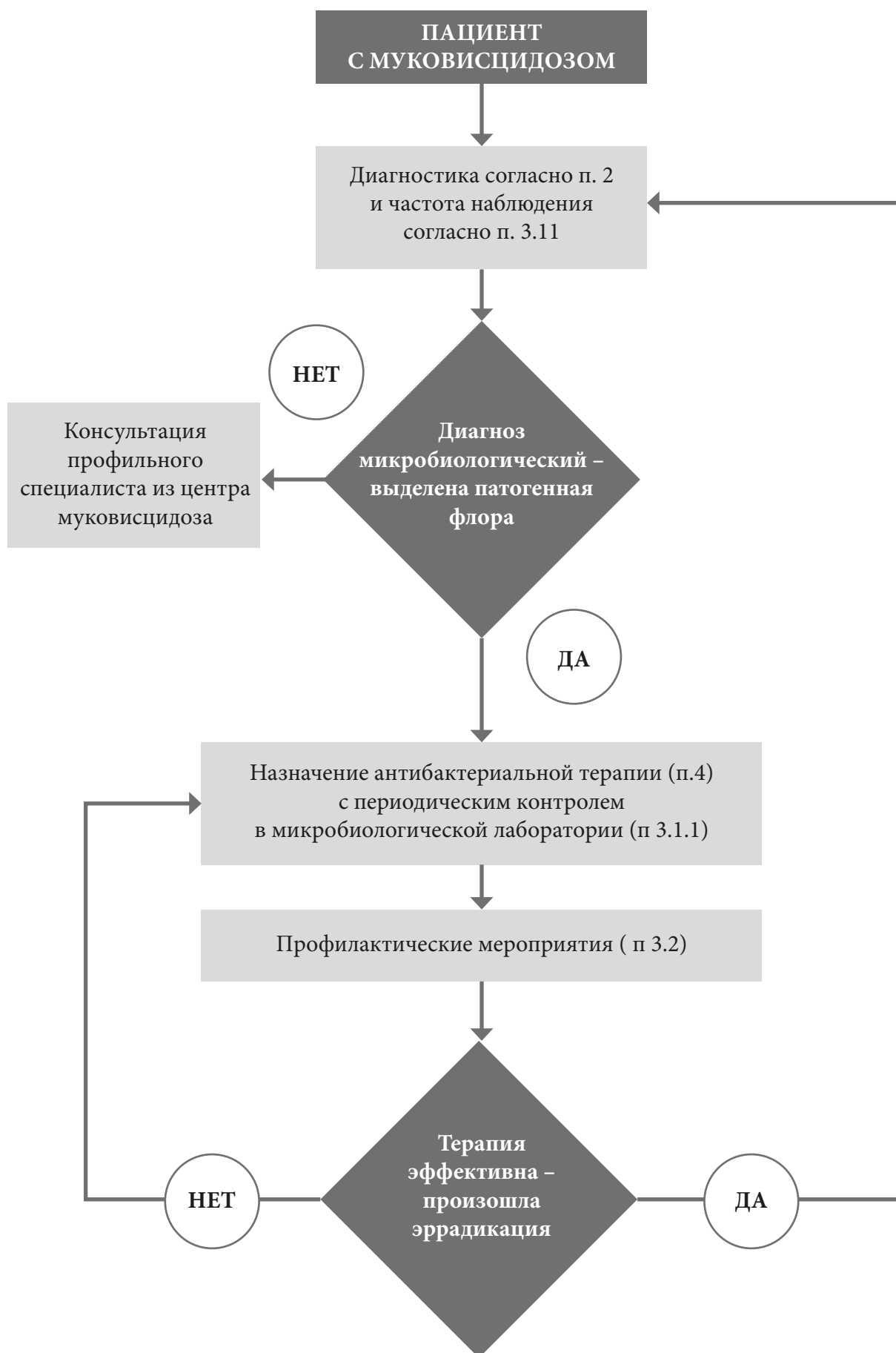
Приложение А6. Требования к материально-техническому обеспечения выполнения исследований

Лабораторная служба медицинских организаций должна иметь медицинскую лицензию на выполнение видов работ по специальностям «Клиническая лабораторная диагностика», «Лабораторная диагностика», «Бактериология», «Бактериология» на доврачебном этапе и санитарно-эпидемиологическое заключение для работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности. Организация помещений, требования к оборудованию и правила работы в лаборатории должны соответствовать действующим нормативно-правовым документам, регламентирующим деятельность клинико-диагностических и микробиологических (бактериологических) лабораторий учреждений здравоохранения.

Сбор, временное хранение, обеззараживание и транспортировка потенциально опасных отходов, образующихся в процессе выполнения технологии, должна проводиться в соответствии с действующими санитарными правилами и нормами. Отходы класса Б, потенциально содержащие микроорганизмы, подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции)/обезвреживанию. Вывоз и обезвреживание отходов должно производиться аккредитованной организацией.

Для проведения бактериологической диагностики хронических респираторных инфекций у больных муковисцидозом лаборатории должны быть оснащены материально-техническими ресурсами согласно приложению 1.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Муковисцидоз (МВ) — самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), в результате чего хлорные каналы эпителия становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию секреторного эпителия дыхательного тракта и увеличение вязкости слизи. В результате генетического дефекта секрет большинства желез внешней секреции (органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы) сгущается, затрудняется его эвакуация. Особенно нарушается нормальный отток слизи из дыхательных путей, что приводит к застою мокроты и воспалению, поэтому у пациентов часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка доктора выслушивают влажные и/или сухие локальные или распространенные хрипы в легких.

Основными возбудителями инфекции легких у больных муковисцидозом, являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. В последнее десятилетие, вероятно, как следствие возросшей продолжительности жизни больных и агрессивной антибактериальной терапии, очевидную клиническую значимость приобретают новые микроорганизмы — неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы — *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, бактерии рода *Achromobacter*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*. При этом каждый патоген способен вызвать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению лёгочной функции, ухудшению клинического статуса.

Микробиологическому обследованию подлежат все больные МВ не реже 1 раза в квартал, а также при каждом амбулаторном посещении и при госпитализации не только для назначения правильной антибиотикотерапии, но и с целью разделения потоков больных с разными инфекциями при амбулаторном обследовании и изоляции при госпитализациях;

Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, в первую очередь — антибактериальной терапии, муковисцидоз (кистозный фиброз) давно перестал быть только педиатрической проблемой. Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также организация противоэпидемиологических мероприятий способствуют улучшению прогноза и качества жизни у большинства больных. Разобщение пациентов в стационарах и при организации помощи амбулаторно привело во всем мире к снижению количества больных с *Pseudomonas aeruginosa*.

Пациенты с муковисцидозом должны быть обучены правилам забора материала для микробиологического исследования, владеть информацией по профилактике инфекции дыхательного тракта и терапии.

Приложение Г. Рисунки и таблицы

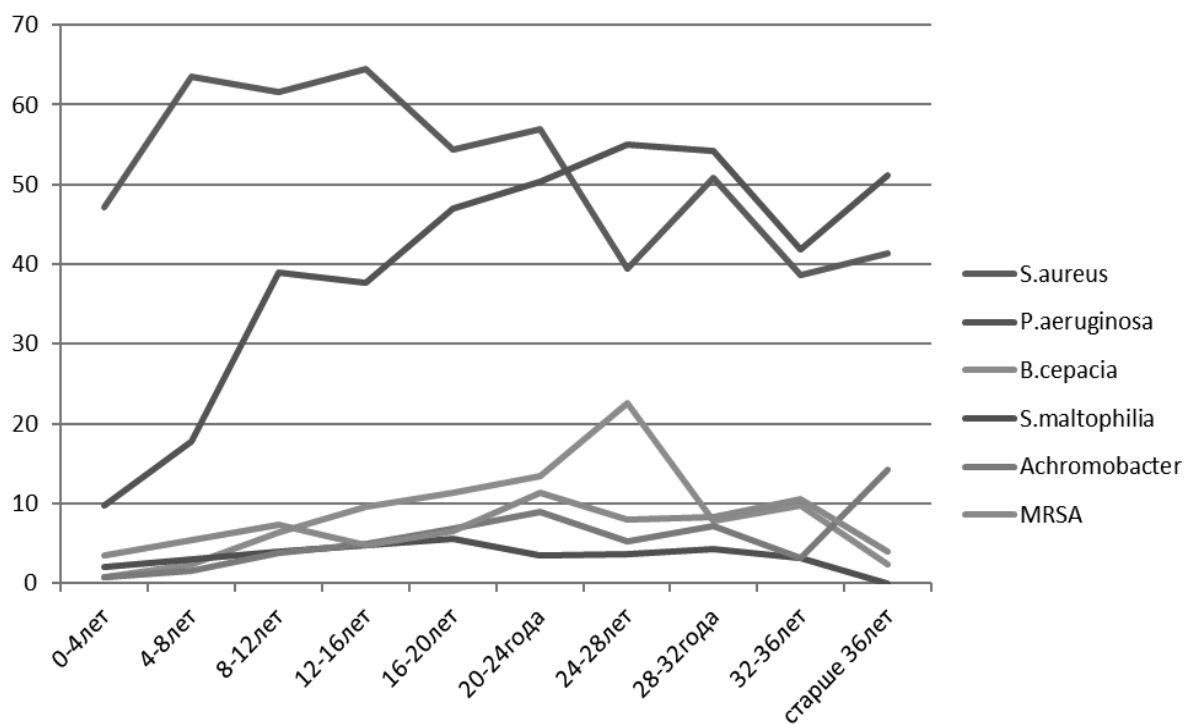


Рисунок 1. Изменение характера инфицирования респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста (национальный регистр 2015 г).

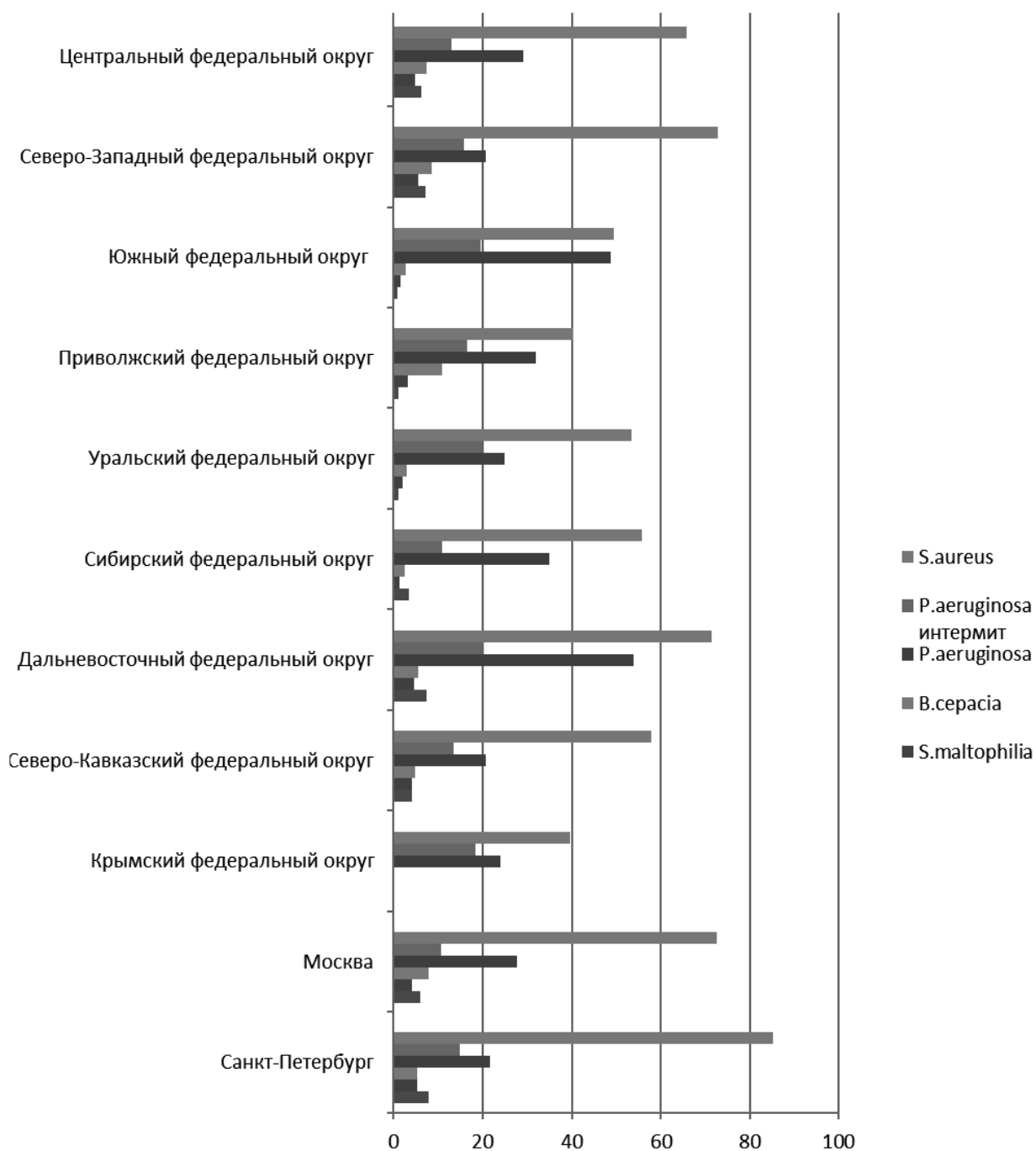


Рисунок 2. Микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом в округах РФ (регистр 2015 г.)

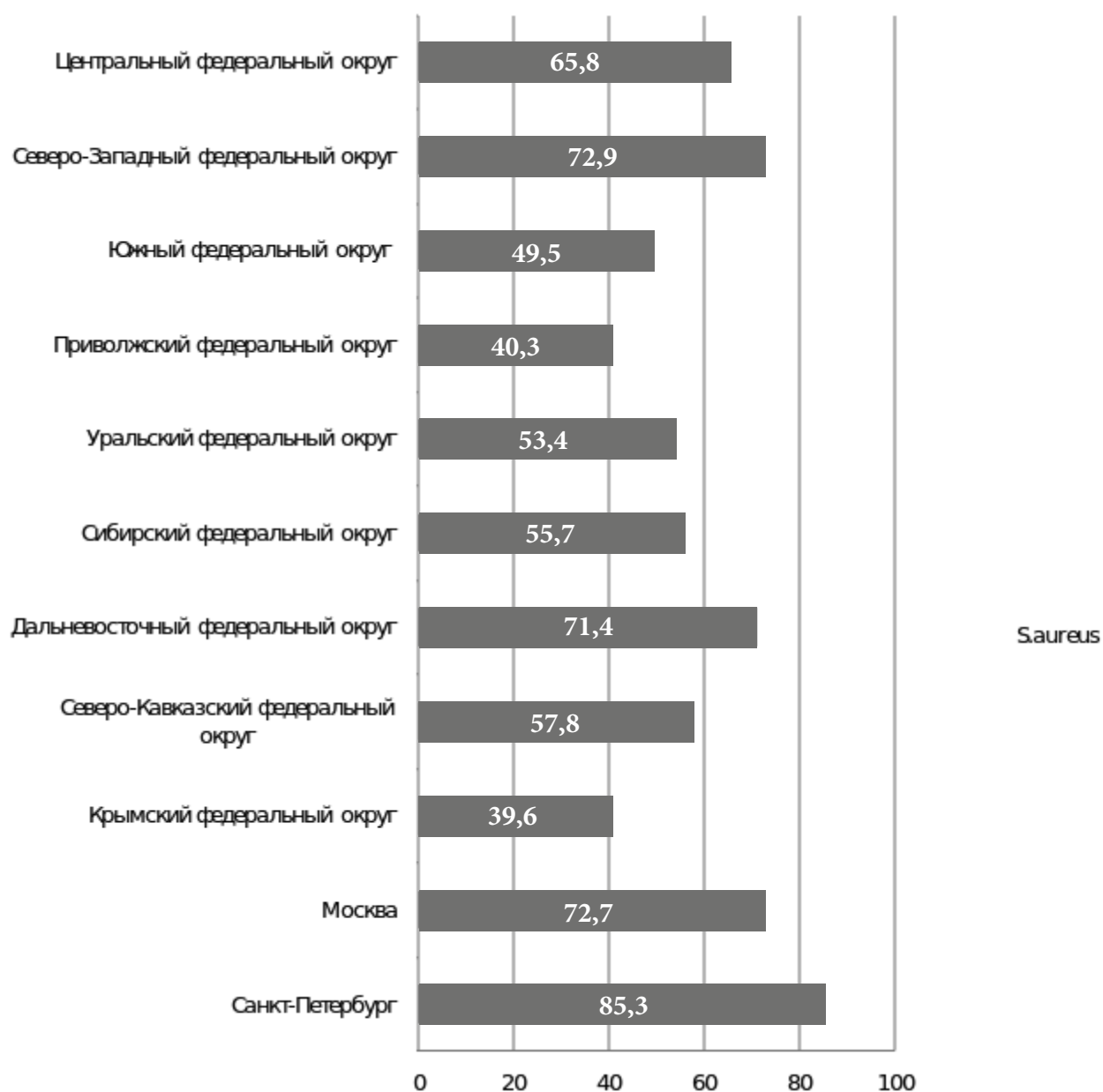


Рисунок 3. Доля больных инфицированных *S. aureus* в РФ по данным национального регистра 2015 г.

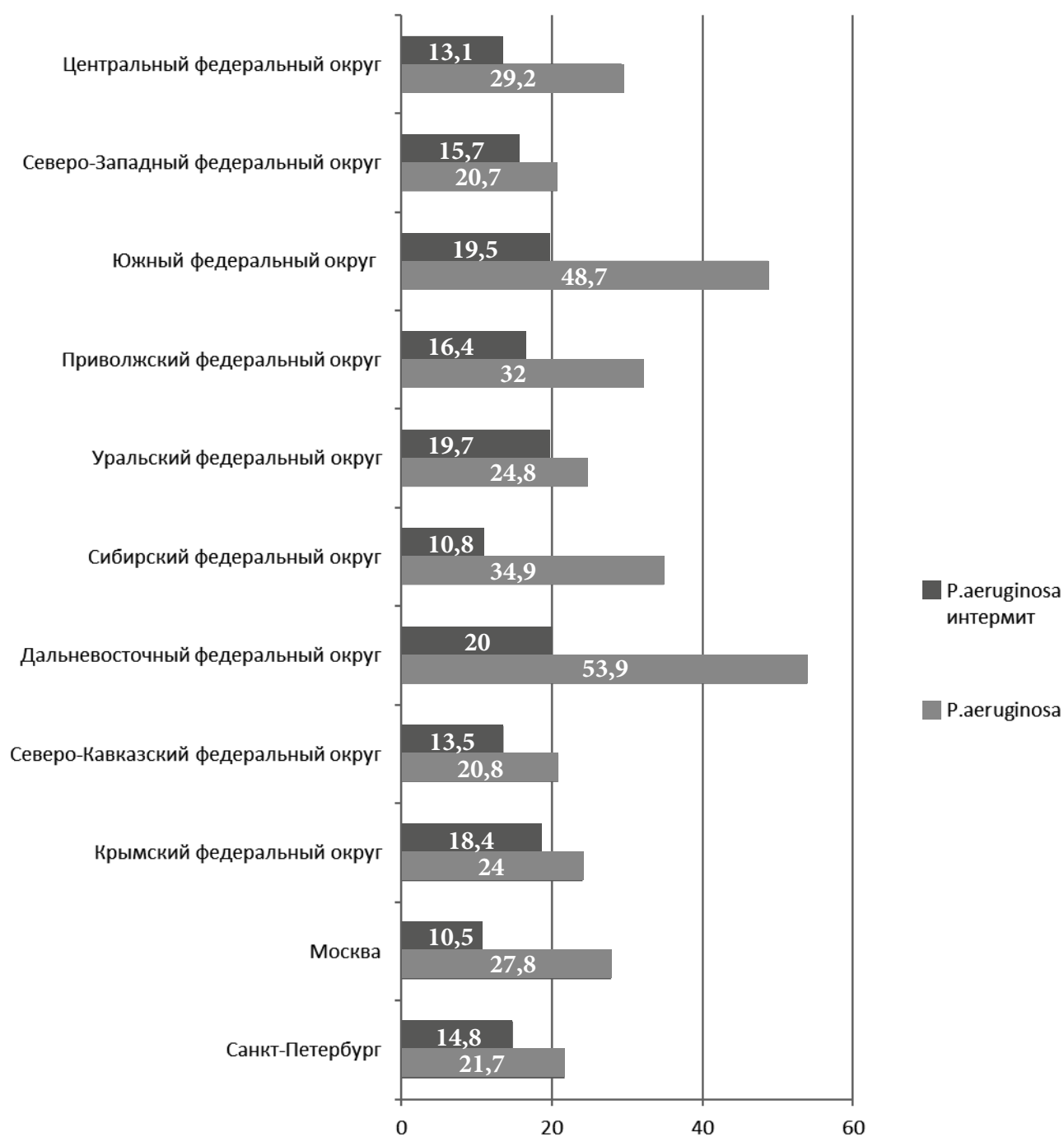


Рисунок 4. Доля больных инфицированных *P.aeruginosa* в РФ по данным национального регистра 2015 г.

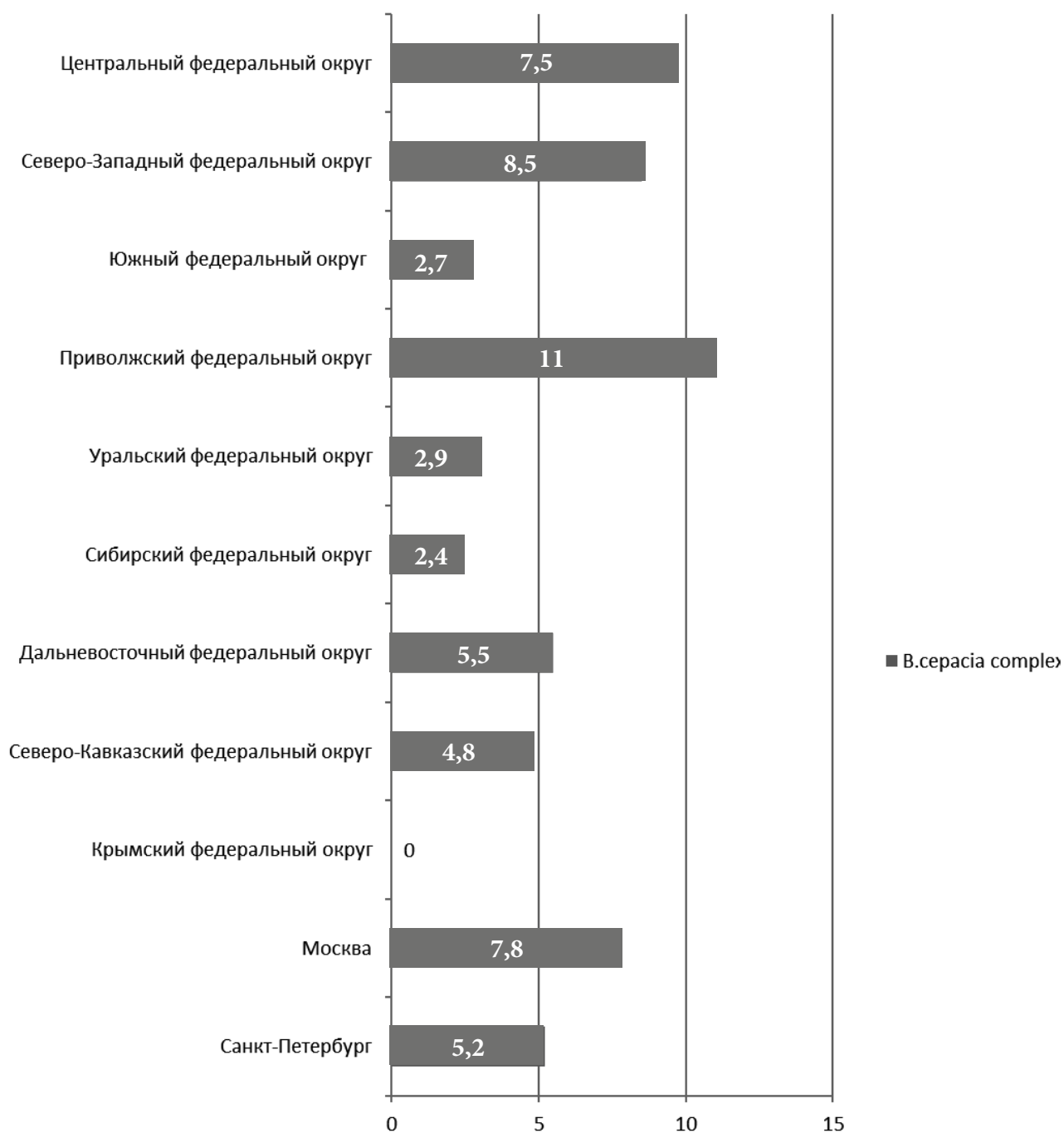


Рисунок 5. Доля больных инфицированных *B.cepacia complex* по данным регистра 2015 г.

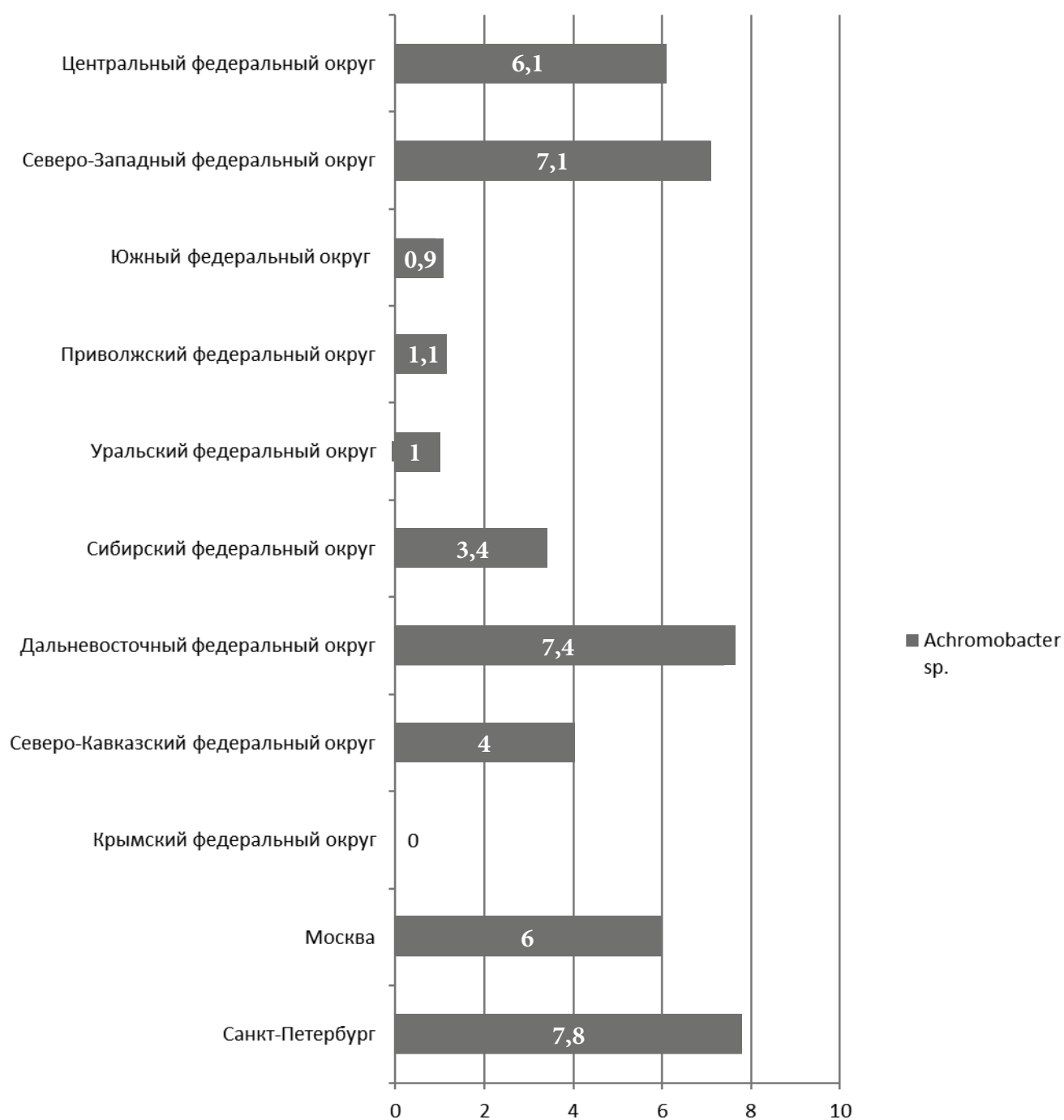


Рисунок 6. Доля больных инфицированных *Achromobacter* spp. по данным регистра 2015 г.

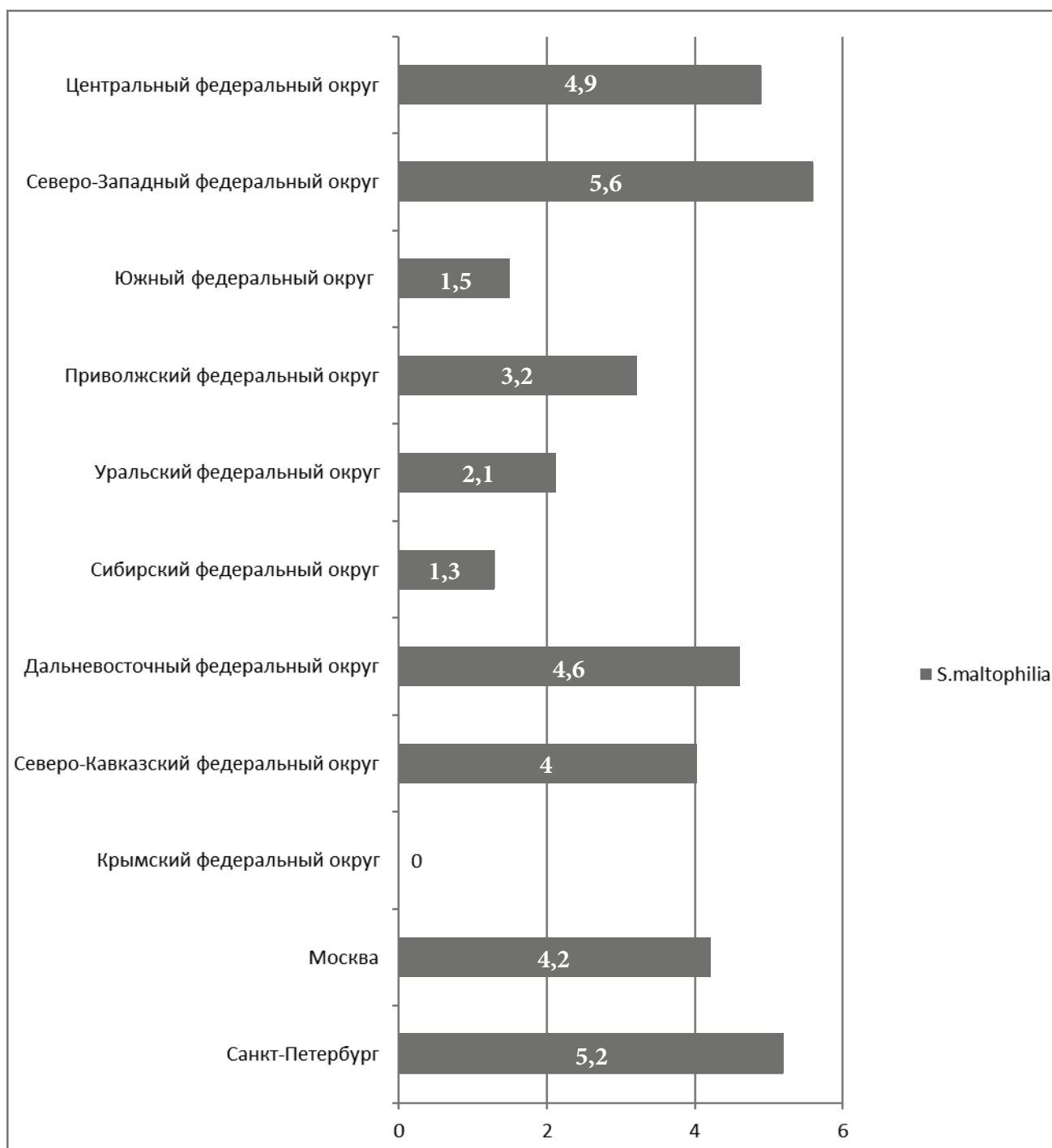


Рисунок 7. Доля больных инфицированных *S. Maltophilia* по данным регистра 2015 г.

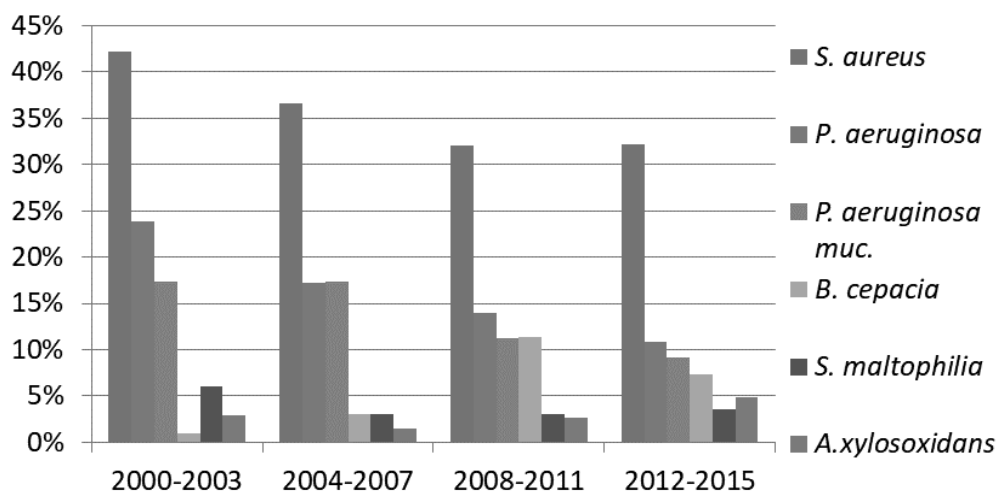


Рисунок 8. Динамика спектра ведущей микрофлоры за 2000-2015 гг.



Рисунок 9. Распространенность ST8 и ST1 *S. aureus* среди больных МВ в России

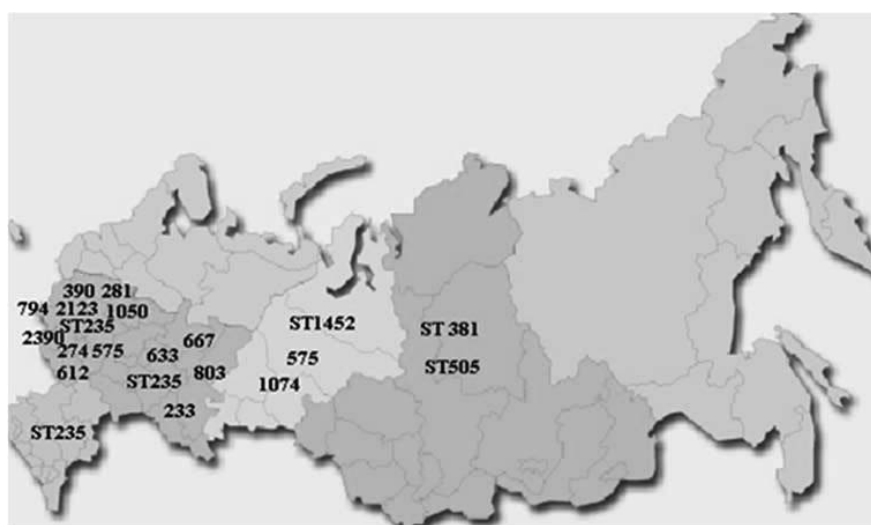


Рисунок 10. Карта распространности выявленных генотипов *Pseudomonas aeruginosa* в России

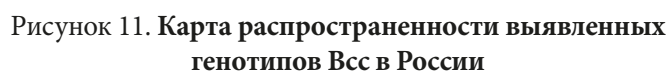




Рисунок 13. Алгоритм выявления микобактерий туберкулеза (МБТК) в специализированной микробиологической лаборатории [25]



Рисунок 14. Алгоритм работы с нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) в специализированной микробиологической лаборатории [91]



Рисунок 15. Алгоритм идентификации возбудителя

Таблица 3. Стандартные меры предосторожности для всех пациентов с МВ во всех медицинских учреждениях

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

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

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

Таблица 5. Инфекционный контроль, связанный с уменьшением передачи комплекса *B. cerasia* среди пациентов с МВ [41; 38; 40; 37]

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

Клинические рекомендации (проект)

Муковисцидоз (кистозный фиброз): эпидемиология и контроль хронической инфекции

Печатается в авторской редакции.
Подписано в печать 10.04.2018.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Тираж 0000 экз.

Отпечатано в типографии компании «Боргес».
115162, Москва, ул. Хавская, д. 18, стр. 2.