
РАННЯЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНСЕНСУС*

Gerd Doering и Niels Hoiby для Группы консенсусного исследования**
J Cyst Fibros. 2004 Jun; 3 (2): 67-91

Данный документ представляет собой результат Европейской конференции по консенсусу, которая проходила в Артимино, Тоскана, Италия, 28-30 марта 2003 г. при участии 37 экспертов по антибиотикотерапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, организованной Европейским обществом по муковисцидозу и спонсированной компаниями Chiron, Forest and Hoffmann-La Roche. Целью конференции была разработка консенсусного документа по ранней терапии и профилактике поражения легких при муковисцидозе на основании современных научных данных.

* Памяти Christian Koch.

**Baroukh Assael, Ospedale di Borgo Trento, Verona, Italy; Manfred Ballmann, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; Andrew Bush, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; Brenda Button, The Alfred Hospital, Melbourne, Australia; Annick Clement, Hopital d'Enfants Armand Trousseau, Paris, France; Steven Conway, St James' & Seacroft Hospital, Leeds, United Kingdom; Jeanette Dankert-Roelse, Free University, Amsterdam, The Netherlands; Frans de Baets, Ghent University, Ghent, Belgium; Christiane De Boeck, University Hospital Leuven, Belgium; Marc de Braekeleer, Centre Hospitalier Universitaire, Brest, France; Gerd Doering, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Germany; Stuart Elborn, Belfast City Hospital, Belfast, Northern Ireland; Philip Farrell, University of Wisconsin Medical School, Madison, United States; Birgitte Frederiksen, Rigshospital, Copenhagen, Denmark; John Govan, University Medical School, Edinburgh, Scotland; Eitan Kerem, Shaare Zedek Medical Centre, Jerusalem, Israel; Margaret Hodson, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; Niels Høiby, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Christian Koch, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Louise Lannefors, University Hospital, Lund, Sweden; Tim Lee, St James University Hospital, Leeds, United Kingdom; Anders Lindblad, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg, Sweden; James Littlewood, Leeds, United Kingdom; Anil Mehta, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee, United Kingdom; Anne Munck, Hopital Robert Debré, Paris, France; Jean Navarro, Hopital Robert Debré, Paris, France; Tyron Pitt, Public Health Laboratory Service, London, United Kingdom; Tanja Pressler, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Valeria Raia, Azienda Ospedaliera Federico II, Napoli, Italy; Felix Ratjen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; Luca Romano, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; Martin Stern, Universitäts-Kinderklinik, Tübingen, Germany; Giovanni Taccetti, Ospedale Meyer, Firenze, Italy; Peter Vandamme, Universiteit Ghent, Ghent, Belgium; Claire Wainwright, Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia; Kevin Webb, Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom; Dieter Worlitzsch, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Germany.

Адрес контактного учреждения: Institute of General and Environmental Hygiene, University of Tübingen, Wilhelmstrasse 31, D-72074 Tübingen, Germany.

Телефон: +49 (7071) 2982069. Факс: +49 (7071) 293011

e-mail: gerd.doering@uni-tuebingen.de

Резюме

Ранняя терапия и профилактика поражения легких имеют первостепенное значение для пациентов с муковисцидозом (МВ). Стратегии достижения этой цели включают раннюю диагностику МВ, регулярный мониторинг клинического статуса, различные гигиенические мероприятия для профилактики инфекции и перекрестного инфицирования, раннее назначение курсов антибиотиков у пациентов с рекуррентной или непрерывной бактериальной колонизацией и адекватные методы физиотерапии грудной клетки.

1. ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным летальным наследственным заболеванием у лиц европеоидной расы [1]. Прогноз заболевания в значительной степени зависит от хронической инфекции и воспаления дыхательных путей – ключевой признак МВ. Сегодня среди подобных инфекций у пациентов с МВ доминирует *Pseudomonas aeruginosa* [2]. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, включая методы оптимизированной антибиотикотерапии, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания. Медиана продолжительности жизни больных с МВ в развитых странах увеличилась с 14 лет в 1969 г. до более чем 30 лет в 2001 г. В наши дни возраст примерно 37% пациентов составляет не менее 18 лет [2]. В Европейских регистрах зафиксированы сопоставимые показатели медианы возраста выживания [3, 4].

Однако за последние пять лет в некоторых развитых странах уровень выживаемости вышел на плато (например, [2]). Целью данного консенсусного документа является предотвращение подобной тенденции путем разработки новых стратегий, направленных на дальнейшее значительное увеличение продолжительности жизни при МВ. К таким стратегиям относятся: (1) неонатальный скрининг общей популяции для выявления МВ, (2) раннее назначение антибактериальной и противовоспалительной терапии выявленным в результате скрининга пациентам, (3) внедрение эффективных методов гигиены внутри и вне центров МВ, (4) составление регистров пациентов.

Программы неонатального скрининга МВ уже внедрены в некоторых странах и регионах с высокой распространенностью МВ, включая Новую Зеландию, Австралию, Австрию, Францию, Северную Ирландию, Шотландию, Уэльс, некоторые области в Англии и некоторые штаты США. Раннее выявление пациентов с МВ с помощью неонатального скрининга позволяет сократить время на установление диагноза до нескольких недель после рождения. Очевидно, что при столь раннем выявлении заболевания появляется возможность раннего назначения любого метода терапии, особенно антибактериальной терапии, так как бактериальная инфекция может манифестировать уже в начале жизни новорожденного ребенка с МВ. Оптимизация антибактериальной терапии основных патогенов при МВ и противовоспалительной терапии является одной из приоритетных целей, так как заболевание легких оказывает наиболее выраженное влияние на прогноз пациентов. Несколько лет назад были опубликованы рекомендации по антибиотикотерапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* [5, 6]. Однако с тех пор было выполнено много новых исследований. В настоящем документе обобщены самые последние разработки, включая стратегии антибиотикотерапии других патогенов, не относящихся к *P. aeruginosa*. Более того, были улучшены и методы противовоспалительной терапии, муколитической терапии и физиотерапии дыхательных путей, важность которых в качестве дополнений к антибактериальной терапии все более возрастает. Результаты применения этих методов представлены в настоящем документе. Благодаря расширению наших знаний о передаче бактериальных патогенов пациентам с МВ от инфицированных пациентов, зараженных здоровых субъектов, а также неодушевленных объектов окружающей среды были разработаны более эффективные методы инфекционного контроля в центрах МВ, обеспечивающие минимизацию риска обмена инфекциями между пациентами. Наконец, учитывая гетерогенность и изменения эпидемиологических показателей МВ, мы рекомендуем фиксировать данные о пациентах в специальных регистрах для обеспечения достаточной статистической мощности оценок дальнейшего развития и тенденций в показателях заболевания, а также для оптимизации медицинской помощи больным с МВ. В настоящем документе приводится обзор надежных данных и научно обоснованных рекомендаций по ранней терапии и профилактике заболевания легких у пациентов с МВ, призванных улучшить качество помощи в центрах МВ.

2. СКРИНИНГ

Популяционный скрининг МВ может проводиться для выявления носителей или пациентов с МВ. Целью гетерозиготного скрининга является предоставление супружеским парам, носителям мутаций МВ, со-

ответствующей информации, которая позволит им сделать информированный выбор по дальнейшему планированию семьи [7]. Конечной целью скрининга носителей мутаций МВ является редукция числа новорожденных с МВ на популяционном уровне. Однако пока не получено убедительных доказательств того, что пары-носители МВ будут в действительности избегать рождения больных детей. Тем не менее со времени внедрения антенатального скрининга МВ в Шотландии число новорожденных с МВ значительно уменьшилось, а это свидетельствует о том, что пары-носители МВ делают выбор в пользу медицинского аборта. Гетерозиготный скрининг может проводиться до зачатия или во время беременности. В соответствии с последними рекомендациями в США предусматривается проведение пренатального скрининга МВ каждой беременной женщине, однако соотношение пользы и риска этих рекомендаций пока не подвергалось систематической оценке [8]. Цель неонатального скрининга заключается в идентификации новорожденных с МВ на максимально ранних этапах жизни [9]. Новорожденным с МВ, выявленным при неонатальном скрининге, стандартная терапия может назначаться раньше, чем пациентам, у которых диагноз МВ устанавливается на основании клинических симптомов, и такая ранняя помощь может быть более полезной с клинической точки зрения. Неонатальный скрининг будет способствовать более раннему генетическому консультированию, при этом особенно ценным представляется то, что такое консультирование будет проведено до зачатия следующего ребенка и сможет повлиять на репродуктивное поведение супругов и их родственников с сохраненными детородными функциями [10, 11]. Более того, неонатальный скрининг позволит редуцировать стресс, связанный с отложенным диагнозом [12].

Неонатальный скрининг МВ уже внедрен в нескольких регионах мира [13]. Показано, что тест на иммунореактивный трипсин (IRT) с последующим анализом мутаций в образцах с повышенными концентрациями IRT характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагноза МВ [14]. Для повышения чувствительности и специфичности скрининговых программ для новорожденных, предусматривающих двухэтапное обследование с тестированием на трипсиноген и анализом ДНК, их следует дополнять анализом множественных аллелей МВТР [15, 16]. В популяционных исследованиях установлено [17], что постановка диагноза МВ на первой неделе жизни, до развития симптомов, приводит к улучшению состояния пациентов на более поздних этапах жизни. Например, в Венето (провинция Италии) уровень скрининга прогрессивно возрастает начиная с 1970 г. и составляет на сегодня от 98,4% до 99,1% новорожденных с медианой интервала от даты рождения до подтверждения диагноза, равной 32 дням (диапазон: от 0 до 1,531) [B. Assael, личное сообщение].

Сложнее оценить влияние неонатального скрининга на клинический исход МВ [7]. В результате слепого, проспективного и рандомизированного исследования [18, 19] показано, что раннее распознавание МВ связано с улучшением нутритивного статуса в первые годы жизни и ускорением роста. При более поздней диагностике МВ недостаточность питания может стойко персистировать, при этом возрастная нутритивная норма может оставаться недостижимой [19]. Неудовлетворительный нутритивный статус может быть обусловлен задержкой назначения заместительной ферментной терапии, диагностики и терапии легочной инфекции. По результатам нескольких проспективных когортных и контролируемых, но не рандомизированных исследований неонатальная диагностика связана со снижением уровня госпитализаций [20, 21] и улучшением клинических показателей в детском возрасте [12, 22-25].

Однако данные регистра США свидетельствуют, что ранняя бессимптомная диагностика (возраст < 6 недель) не влияет на частоту хронических инфекций *P. aeruginosa*, главного фактора прогрессирования заболевания легких [26], что, вероятно, отражает врожденную чувствительность воздухоносных путей больных МВ к оппортунистическим внешним патогенам и различия в методах ранней терапии. В соответствии с последней информацией, зафиксированной в Базе данных МВ Великобритании, раннее выявление с помощью скрининга не приводит к улучшению показателей инфицирования *P. aeruginosa* в течение первых 2-х лет жизни пациентов [Mehta et al., неопубликованные данные]. Однако, в отличие от Американского исследования [26], у пациентов в возрасте старше 2-х лет, выявленных в результате скрининга, достоверно реже выявляются одна или более позитивных культур *P. aeruginosa* в сравнении с пациентами с более поздним установлением диагноза. Это может быть связано с более ранней терапией, которая благодаря скринингу может назначаться уже после первого инфицирования этим патогеном. Также сообщается об улучшении выживаемости в результате скрининга в сравнении с клинической диагностикой МВ. Для пациентов, рожденных в период с 1973 по 1980 г., уровни выживаемости составили 88% и 80% в группе скрининга против 60% и 50% в группе клинической диагностики в возрасте 11 лет и 24 года соответственно (за исключением пациентов с диагнозом МВ на основании меконияльного илеуса) [23, 27]. Однако в данном контексте показатель выживаемости больше не может использоваться в качестве маркера в связи с увеличением прогнозируемой продолжительности жизни в результате более эффективной антибиотикотерапии и улучшения методов коррекции нутритивного статуса, включая заместительную терапию более

эффективными кислотоустойчивыми панкреатическими ферментами, которые значительно изменили качество лечения больных МВ начиная с середины 1980-х. Тем не менее скрининг способствует снижению смертности в периоде новорожденности и в детском возрасте [28, 29].

Более того, во многих регионах медиана возраста установления диагноза МВ на основании симптомов составляет 0,5-1,0 года, что значительно отличается от соответствующего показателя неонатального скрининга, при котором медиана возраста диагноза равна 4-м неделям. Сегодня медиана прогнозируемой продолжительности жизни при МВ достигает примерно 30 лет. В связи с этим возможность значительного влияния диагностики методом неонатального скрининга представляется маловероятной. К тому же МВ представляет собой гетерогенное заболевание, а за столь длительный период на его исход могут повлиять многие факторы. Действительно, в результате когортного исследования не было обнаружено достоверных различий по суммарной кумулятивной вероятности выживания между диагностикой в ходе неонатального скрининга и диагностикой на основании клинических симптомов, хотя кривая выживаемости при неонатальном скрининге была наиболее благоприятной [30]. Также следует отметить, что пациенты, достигшие на сегодня возраста 25 лет и больше, начинали лечение в середине 1970-х, т.е. до того, как появилась заместительная терапия кислотоустойчивыми панкреатическими ферментами.

Следовательно, суррогатные клинические параметры, такие как рост, вес, функция легких или микробиологический статус, превосходят показатели выживаемости по информативности оценки полезности скрининговых программ, особенно в течение первых 10 лет жизни, когда предполагается максимальный эффект скрининга [17, 18, 27, 31]. Однако клиническая польза неонатального скрининга зависит от адекватности терапии, поэтому невозможность обеспечить адекватные стандарты помощи пациентам после установления диагноза МВ, по-видимому, становится критическим фактором исхода заболевания [32]. Например, начавшаяся недавно программа неонатального скрининга МВ [21], не подкрепленная социальным планом оптимизации помощи на момент установления диагноза, не имела никаких клинических преимуществ.

Итак, представляется достаточно очевидным, что неонатальный скрининг способствует улучшению нутритивного статуса и роста и, вероятно, улучшению функции легких в первые 10 лет жизни. Еще одним преимуществом является низкая стоимость скрининга. Раннее генетическое консультирование дает родителям шанс информированного решения избежать рождения еще одного ребенка с МВ [10] и приводит к уменьшению числа новорожденных с МВ на популяционном уровне [11]. Более того, уменьшение задержки в установлении диагноза полезно для родителей ребенка, страдающего МВ [12]. На основании преимуществ неонатального скрининга МВ с учетом безвредности используемых диагностических процедур были составлены рекомендации по внедрению скрининга МВ в каждой стране, в которой принят рутинный неонатальный скрининг и выявляется высокая распространенность МВ [11, 20, 33].

3. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Целью ранней диагностики бактериальной колонизации/инфекции легких является максимально быстрое назначение антибактериальной терапии или даже профилактического применения антибиотиков для улучшения исхода МВ. Пациенты с МВ, страдающие хроническим заболеванием легких, значительно различаются по спектрам микробных патогенов. При инфекциях легких у больных с МВ выделяется множество бактерий из окружающей среды, включая *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*-комплекс, грибы, атипичные микобактерии, тогда как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis* и бактерии, относящиеся к эндогенной микрофлоре, которые часто обнаруживаются при других заболеваниях легких, при МВ встречаются значительно реже. Более того, в связи с хроническим течением заболевания легких бактериальные патогены, такие как *S. aureus* или *P. aeruginosa*, меняют свой фенотип. При этом нередко наблюдаются мукоидные или малые колониальные вариации [34], которые сложно распознать в лабораториях, не специализирующихся на микробиологических анализах при МВ. Дополнительно местные условия среды в легких приводят к возникновению гипермутабельных бактериальных штаммов с высокой вариабельностью генотипических и фенотипических черт, включая резистентность к антибактериальным препаратам. Соответственно, в одном образце мокроты могут одновременно присутствовать чувствительные и высокорезистентные колонии данного штамма. Поскольку у пациентов с МВ часто выявляются полибактериальные инфекции, необходимо использовать селективные агары, особенно для *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*-комплекса и атипичных микобактерий ([5, 35]; табл. 1). Наконец, ранняя диагностика легочных инфекций у пациентов с МВ затрудняется в связи с тем, что инфекционные поражения легких часто исходно присутствуют у новорожденных и детей младшего возраста, которые не

выделяют мокроту [36-39]. Поэтому большое значение для диагностики приобретают другие методы, такие как носоглоточная аспирация, кашлевые мазки, индукция мокроты [41], бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) [40] и даже серологические тесты [42-44].

4. РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ

В регистрах (базах данных) пациентов регулярно фиксируется клиническая и эпидемиологическая информация на уровне центра, страны или региона (например, в Европе) для проведения сравнительных оценок качества помощи и прогнозируемой продолжительности жизни между центрами и странами, а также для выявления тенденций в динамике эпидемиологических показателей МВ с течением времени. На сегодня уже создано несколько регистров [2, 3, 45-52]. Собранные в регистрах данные пациентов используются для анализа длительных изменений отдельных клинических/демографических параметров и для определения сходства/различий между центрами/странами/регионами по этим параметрам на определенный момент времени. В результате появляется возможность выявления факторов, определяющих сходство и различия, на основании которых вносятся соответствующие изменения в систему медицинской помощи пациентам для повышения ее качества.

Данные регистров помогают получать показатели дескриптивной статистики и демографические параметры, необходимые для улучшения системы помощи больным с МВ. Национальные и межнациональные регистры должны быть взаимосвязанными для унификации методов оценки и разработки более эффективных международных рекомендаций. Наряду с дескриптивной статистикой регистры пациентов создают прочную основу для оценки качества, включая отчеты по качеству помощи из разных учреждений или сотрудничающих групп. В результате оценок и тестов качества выделяются эталонные центры. Ознакомление с опытом этих центров является наилучшим методом контроля качества, выявления наиболее тревожных обстоятельств и создания алгоритмов действий в определенных клинических ситуациях развития осложнений и ухудшения состояния пациента. Группы качества помогают вырабатывать консенсусные решения и рекомендации, основанные на опыте лучших центров.

Однако регистры пациентов и контроль качества не смогут заменить научных исследований. Например, уровень репрезентативности (годовое возвращение таблиц с данными) в Германии составил не более 80% [3, 49]. Тем не менее эти методы позволяют ответить на важные вопросы и выявить определенные тенденции, которые в последующем верифицируются научными исследованиями. Наиболее важным результатом их внедрения можно считать накопление данных об исходах заболевания на разных уровнях (выживаемость, функция легких, питание, микробиология), которые необходимо использовать для сравнительных оценок разных терапевтических стратегий (например, помощь в центрах, антибиотикотерапия, нутритивная поддержка). С помощью сравнений данных за длительные периоды времени могут быть выделены прогностические факторы исхода МВ [53].

Регистры имеют особое значение при МВ в связи с выраженной клинической гетерогенностью заболевания, а также зависимостью исхода и клинической динамики МВ от множества различных генов-модификаторов [1]. Также необходимо отметить влияние средовых факторов на тяжесть заболевания. Соответственно, определенные популяции больных МВ могут быть идентифицированы только с помощью больших регистров пациентов. Более того, изменения в распространенности патогенов МВ, важных для прогнозируемой продолжительности жизни пациентов, намного быстрее выявляются с помощью больших регистров в сравнении с данными по небольшим когортам пациентов. Например, если *S. aureus* и *H. influenzae* были наиболее распространенными патогенами в доантибактериальную эру [54] и служили главными факторами болезненности и смертности у новорожденных с МВ в то время, сегодня среди патогенов доминирующее положение занимает *P. aeruginosa* [2]. Однако эта картина может вновь измениться. *S. maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, *Aspergillus fumigatus*, нетуберкулезные микобактерии (НТМ) и респираторные вирусы приобретают все более важное значение в патогенезе заболевания легких у пациентов с МВ.

Несомненно, что составление регистров сопряжено с существенными финансовыми затратами: спонсорская помощь требуется как для сбора данных, так и для анализов. Более того, каждый регистр пациентов должен быть легко- и быстродоступным (возможно, через Интернет), а также должен содержать анонимные и стандартизированные данные, чтобы была возможность сравнения с другими регистрами.

5. СТРАТЕГИИ ЭРАДИКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ ИЗ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ БОЛЬНЫХ С МВ

Актуальность этого вопроса определяется тем, что антибактериальная терапия может требоваться только в тех случаях, когда выделенный из воздухоносных путей больного МВ микроорганизм расценивается как патогенный. Однако, возможно, каждый микроорганизм, независимо от того, считается он патогеном или нет, требует назначения терапии, так как вызывает воспаление, которое может привести к повреждению дыхательных путей. Для определения истинной патогенности микроорганизмов у больных с МВ необходимо доказать связь этого организма с обострениями легочного процесса, нарастанием рентгенографических признаков инфекции или аномалий в параметрах КТ-снимков грудной клетки высокого разрешения, развитием реакции антител [55], непрерывным снижением функции легких и/или повышением уровня смертности [56]. В течение десятилетий эпидемиологические показатели патогенов дыхательных путей у больных МВ изменяются. Факторы, которые могут быть причиной этих изменений, включают: (1) антибиотикотерапию, (2) увеличение возраста пациентов, (3) расширяющееся применение ингаляционной терапии в комбинации с недостаточными мерами гигиены и (4) эволюцию самих бактериальных патогенов.

5.1. Микробные патогены

S. aureus часто выступает как первый микроорганизм, выделяемый из мокроты или кашлевого мазка новорожденных с МВ, не получающих длительной профилактической антистафилококковой терапии [2]. Этот микроорганизм рассматривался как патоген при МВ еще до эры антибиотикотерапии [57] и был основной причиной преждевременной смерти большинства детей с МВ [54]. Появление резистентных к метициллину штаммов *S. aureus* (MRSA) у пациентов с МВ в последнее десятилетие выглядит особенно угрожающим [58], хотя на сегодня не считается клинически значимым [59]. *P. aeruginosa*, особенно мукоидный колониальный морфотип, был выделен в качестве патогена в 1970-х гг. [60]. У большинства пациентов с МВ, выделяющих мокроту и носящих мукоидный *P. aeruginosa*, наблюдается незамедлительное и более быстрое снижение функции легких в сравнении с больными МВ без инфекции *P. aeruginosa* [55, 61]. Увеличение объемов мокроты коррелирует с нарастанием воспаления, числа нейтрофилов и свободных протеиназ серина и, следовательно, с более тяжелой обструкцией и деструкцией легких. В свою очередь антибиотикотерапия в отношении *P. aeruginosa* у пациентов с МВ оказывает положительное влияние на клиническое состояние, функцию легких, количество колоний *P. aeruginosa* в мокроте, маркеры воспаления, качество жизни, нутритивный статус и уровень выживаемости пациентов [62-64].

Неинкапсулированная *H. influenzae* известна в качестве патогена при МВ в течение многих десятилетий [65] благодаря улучшению методов идентификации и условий селекции. Эта инфекция часто персистирует в легких пациентов с МВ в течение длительного времени. В таких случаях в мокроте и сыворотке крови больных обнаруживаются специфические антитела. Явные доказательства патогенной роли *H. influenzae* при МВ были получены в результате измерений маркеров воспаления. В одном из исследований установлена связь максимальных концентраций С-реактивного белка (> 400 мг/л сыворотки крови) с обострениями заболевания легких и высеиванием культур *H. influenzae* в > 10⁸ МБУ/мл мокроты [66]. Внедрение *H. influenzae* в эпителиальные клетки может способствовать персистенции этих микроорганизмов у пациентов с МВ [67, 68].

Комплекс *B. cepacia* (*Pseudomonas cepacia* – по прежней терминологии) представляет собой группу из минимум девяти тесно связанных друг с другом бактериальных видов [69, 70], которые выделяются в качестве патогенов при МВ в течение последних двадцати лет. Данные многих исследований подтверждают высокий уровень передаваемости и вирулентности *B. cepacia*, геномовар III (теперь обозначается как *B. ceposerpacia*) у пациентов с МВ [71]. Инфекция, вызванная *B. cepacia*-комплексом, связана с выраженным уменьшением медианы выживаемости [47, 53, 72]. «Синдром *B. cepacia*» характеризуется высокой температурой, бактериемией, быстрым прогрессированием легочной патологии и смертью. Хотя инфекция, вызванная *B. cepacia*-комплексом, в целом имеет хроническое течение, у некоторых пациентов с МВ наблюдаются транзиторные случаи инфицирования.

S. maltophilia (раньше обозначалась как *Pseudomonas maltophilia*, затем как *Xanthomonas maltophilia*) выделяется в мокроте пациентов с МВ. Однако опубликованные на сегодня исследования не позволяют вынести окончательного заключения о том, связано ли выявление этой инфекции с повышением уровней болезненности и смертности [73-77]. Показатели распространенности *S. maltophilia* варьируют в широких пределах между центрами МВ, в среднем составляют от 4,3-6,4% [2, 4], но в отдельных центрах достигают 10-25% [76-78].

Как и в случае *S. maltophilia*, в последнее десятилетие оппортунистический человеческий патоген *Achromobacter* (по прежней терминологии – *Alcaligenes*) *xylosoxidans* все чаще выявляется в дыхательных путях пациентов с МВ [2]. Патогенность этого микроорганизма у пациентов с МВ также остается под сомнением, хотя опубликованы сообщения о связи инфекции *A. xylosoxidans* с обострениями заболевания легких [79]. По данным клинических исследований ингаляционного тобрамицина, распространенность *A. xylosoxidans* составляет 8,7%.

Распространенность нетуберкулезных микобактерий (НТМ) оценивается в 13% (диапазон: 7-24%) [80]. Наиболее часто обнаруживаются *Mycobacterium avium*-комплексы (72%) и *M. abscessus* (16%) [80]. Данные о том, что у пациентов с МВ с повторными изолятами нетуберкулезных микобактерий в мокроте могут развиваться типичные клинические признаки микобактериальной инфекции [80-82] и наблюдается клиническое улучшение после курсов антибактериальной терапии, подтверждают предположение о том, что НТМ могут быть патогенами при МВ [80, 83-85]. Более старший возраст является наиболее значимым прогностическим фактором выделения НТМ [80].

Вирулентность *A. fumigatus* у больных с МВ достоверно доказана еще в 1970-х гг. Пациенты с МВ вырабатывают специфичные антитела к этому микроорганизму [86]. *A. fumigatus*, как и более редкие грибковые инфекции, вызывает аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) примерно у 2-7,8% пациентов с МВ [87, 88]. Аспергилломы или инвазивный аспергиллез встречаются редко [89, 90].

Респираторные вирусы при МВ известны с начала 1980-х гг. При МВ респираторные вирусные заболевания могут протекать тяжелее, чем у пациентов без МВ, и могут способствовать прогрессированию заболевания легких [91-96]. Показано, что риносинцитиальные вирусные инфекции (РСВИ) связаны с повышением уровней антител к *P. aeruginosa* у носителей этих бактерий [97]. РСВИ могут вызывать тяжелые острые заболевания у пациентов с МВ и содействовать стойкой болезненности [92, 96]. Грипп также связан с утяжелением заболевания легких и повышением частоты госпитализаций у пациентов с МВ [94, 98, 99]. Аденовирусные, риновирусные и паравирусные инфекции связаны с заболеванием легких [92, 96]. Влияние риновирусов на пациентов с МВ пока неизвестно. Получены определенные доказательства того, что респираторные вирусные инфекции повышают уязвимость легких пациентов с МВ к бактериальным инфекциям [95, 96, 100].

5.2. Бактериальные факторы, препятствующие эрадикации

В большинстве случаев инициальные инфекции *P. aeruginosa* являются немуконидными и в целом чувствительны к специфичным антибиотикам, когда инфекция поступает из окружающей среды. Более того, формирование пробок и, следовательно, продукция мокроты часто минимальны, если *P. aeruginosa* только образует колонии в дыхательных путях. Соответственно, ранняя терапия *P. aeruginosa* (немедлительно после выявления колонизации *P. aeruginosa* в легких) может сохранить функцию легких [101-103] и обеспечить эрадикацию патогена [103-105]. Однако при отсутствии терапии этот патоген часто персистирует в легких больных МВ.

Накопленные с 1960-х гг. данные свидетельствуют, что мукоидный фенотип *P. aeruginosa* происходит из немуконидного колонизирующегося штамма под влиянием множества генетических, средовых и селективных факторов, включая мутации [106] и рост в анаэробной/микроаэробной слизи [107]. Также в условиях *in vivo* установлены и другие механизмы смены фенотипа [108]. Дефицит кислорода и низкая метаболическая активность внутри бактериального биофильма коррелируют с низким антибиотическим эффектом в отношении бактерий биопленки [109]. Точный период времени, в течение которого происходит адаптация *P. aeruginosa* к легким больных МВ с трансформацией в мукоидный фенотип, неизвестен. Однако в рамках одного эпизода, когда была возможность точной регистрации внешнего инфицирования *P. aeruginosa* из бассейна для гидротерапии, было зафиксировано образование мукоидной формы в течение 3-х месяцев [110]. Мукоидные фенотипы *P. aeruginosa* с мутацией в альгинат-репрессорных генах стереотипно представлены при хронической инфекции; однако могут выявляться и немуконидные разновидности [60], представляющие собой оригинальный колонизирующийся штамм или немуконидные ревертаны, образующиеся вследствие мутаций в альгинат-структурных или регулирующих генах [106]. Таким образом, факторы, препятствующие эрадикации патогенов из дыхательных путей пациентов с МВ при антибактериальной терапии, включают: (1) продукцию альгината, приводящую к образованию мукоидного колониального морфотипа *in vitro* или (2) резистентные к антибиотикам фенотипы бактерий, (3) абсцессы легких и (4) формирование мукоидных пробок в дыхательных путях.

Мукоидность *S. aureus* в дыхательных путях при МВ [111] также стимулируется анаэробными условиями [112]. Более того, NTM, которая выявляется в образцах мокроты пациентов с МВ, обладает способностью к образованию биопленок [113], также как *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans*. Мукоидная *P. aeruginosa* и, возможно, мукоидный *S. aureus* ограничивают проникающую способность большинства антибиотиков, особенно аминогликозидов, и требуют 2-3-кратного повышения концентраций тобрамицина для достижения эффекта в отношении биопленок *P. aeruginosa*, сопоставимого с эффектом при немучкоидной разновидности этого патогена [114].

Однако немучкоидная *P. aeruginosa* может быть более устойчивой к антибиотикам, чем мукоидные разновидности [115]. Соответственно, в силу целого ряда причин антибактериальная терапия хронических бактериальных инфекций легких у пациентов с МВ обычно позволяет добиться лишь уменьшения числа колоний *P. aeruginosa*, а не полной эрадикации патогена. Под давлением защитной системы организма и повторных курсов антибиотикотерапии в дыхательных путях больных МВ формируются гипермутабельные штаммы *P. aeruginosa* [116, 117], что приводит к быстрому формированию резистентности к антибиотикам и, в конечном итоге, предотвращает эрадикацию патогена. Обычно при хроническом течении инфекции колонии *P. aeruginosa* становятся все более устойчивыми к антибактериальным препаратам, в связи с чем эффективность терапии неуклонно снижается.

Наконец, отрицательно заряженные гликопротеины и человеческая ДНК в пробках, формирующихся вследствие притока и разрушения нейтрофилов, также могут препятствовать эрадикации бактерий. Пробки способны связываться с положительно заряженными аминогликозидами, такими как тобрамицин [118], что приводит к обструкции. Считается, что, за исключением *B. cepacia*-комплекса, *P. aeruginosa* вызывает более выраженную обструкцию/воспаление, чем другие связанные с МВ патогены.

5.3. Исследования эрадикации *P. aeruginosa* и *S. aureus*

Предварительные сообщения о возможности редукции как числа изолированных бактерий *P. aeruginosa*, так и частоты изоляции культур из дыхательных путей с помощью терапии колистином через небулайзер при ранней колонизации *P. aeruginosa* [119] подтверждены результатами простого слепого, контролируемого, рандомизированного исследования комбинированной терапии аэрозольным колистином и пероральным цiproфлоксацином. Сочетанное применение этих антибиотиков сопровождалось достоверным снижением показателей хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных с МВ в сравнении с контрольной группой пациентов с МВ, не получавшей лечения [104]. Сходным образом в ходе плацебо-контролируемого, двойного слепого, рандомизированного исследования ингаляционного тобрамицина установлено, что после манифестации инфекции *P. aeruginosa* период времени до конверсии в негативную респираторную культуру *P. aeruginosa* достоверно сокращается при активной терапии в сравнении с плацебо. Эти данные позволяют предположить, что раннее назначение ингаляций тобрамицина может предотвращать развитие инфекции *P. aeruginosa* в легких пациентов с МВ [105]. По данным катанестического исследования с применением исторической контрольной группы [101], агрессивная терапия позволяла предотвратить полностью или отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* у 78% пациентов в течение 3,5 года наблюдения. После внедрения метода ранней интенсивной антибиотикотерапии вероятность предотвращения хронической инфекции *P. aeruginosa* на срок до 7 лет после первой изоляции *P. aeruginosa* превысила 80% [120]. Более того, агрессивная терапия способствовала стабилизации или улучшению функции легких в течение 1 года после начала лечения в сравнении с исторической контрольной группой, в которой наблюдалось снижение функции легких [101]. Результаты следующих 3-х исследований также свидетельствуют, что ранняя терапия колонизации *P. aeruginosa* в легких обеспечивает эффективную эрадикацию этого патогена [103, 121, 122]. Как показано в исследовании, выполненном в Италии, при комбинированной терапии колистином и цiproфлоксацином пациенты с МВ могут оставаться свободными от *P. aeruginosa* в среднем в течение 2,4 года [Taccetti et al., неопубликованные данные]. По оценкам других исследователей, средний интервал времени до возобновления инфекции после эрадикации составляет $8 \pm 5,7$ месяца [123]. Для того, чтобы можно было назначить антибактериальную терапию достаточно рано, т.е. до развития хронической инфекции, рекомендуется проводить контрольные посевы культур не реже одного раза в квартал, желательнее каждый месяц, а также при каждом обострении симптомов легочной патологии [5]. Хотя с первого взгляда может возникнуть впечатление, что подобное учащение посевов культур из дыхательных путей пациентов с МВ приведет к значительному росту стоимости медицинской помощи, на самом деле ситуация оказывается прямо противоположной. Ранняя эрадикация с помощью антибиотикотерапии обходится значительно дешевле поддерживающей терапии при хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* [124; Taccetti et al., неопубликованные данные].

Основная проблема, связанная с ранней терапией, заключается в научном доказательстве эрадикации *P. aeruginosa* из легких. Негативные или редуцированные титры сывороточных антител [103], выявление иного генотипа *P. aeruginosa* [123] в изолятах при следующем эпизоде бактериальной колонизации легких, а также негативные результаты анализа бронхоальвеолярного лаважа подтверждают эрадикацию патогена. Рекомендуются препараты и дозы для ранней антибиотикотерапии против *P. aeruginosa* у больных с МВ приводятся в таблице 2. У некоторых пациентов с МВ эрадикация этого патогена из дыхательных путей невозможна в силу целого ряда причин, включая редкие посещения центра МВ с последующим развитием хронической инфекции и формированием биопленок до начала терапии. В настоящее время в Европе проводится мультицентровое исследование эрадикационной терапии *P. aeruginosa* с применением защищенного тобрамицина.

Многие пациенты с МВ исходно инфицированы *S. aureus*. По общему мнению, в таких случаях показаны курсы антистафилококковых антибиотиков длительностью от 2 до 4 недель [1, 125], которые могут обеспечить эрадикацию патогена [126, 127]. У пациентов с позитивными культурами антистафилококковая терапия в течение минимум 2-х недель приводит к эрадикации в ~75% случаев, причем в последующем лишь у небольшого числа пациентов *S. aureus* сохраняется в течение 6 и более месяцев [127]. По данным другого исследования, у пациентов с колонизацией/инфекцией *S. aureus* этот патоген продолжает выявляться с прежним генотипом при последующих оценках через 3 и 19 месяцев в 57% и 21% случаев соответственно [126]. *S. aureus* может персистировать внутриклеточно в форме малых колоний; такие колонии часто пропускаются при рутинных посевах культур и способны трансформироваться в обычные штаммы после прекращения антибиотикотерапии [34]. Пока неизвестно, связаны ли эти эпидемиологические изменения с MRSA. При неэффективности кратковременных курсов антистафилококковой терапии необходимы более длительные (1-3 месяца) курсы [60]. Рекомендуются препараты и дозы для антистафилококковой терапии при МВ приводятся в таблице 3. Для пациентов с МВ, инфицированных *H. influenzae*, рекомендуются 2-4-недельные курсы эрадикационной терапии с применением специфичных антибиотиков, которые перечислены в таблице 4.

5.4. Терапия хронической бактериальной и грибковой инфекции легких

Оптимальная терапия хронической инфекции легких *P. aeruginosa* у пациентов с МВ уже обсуждалась в предыдущих публикациях [5, 6]. Кратко отметим, что в связи с эндобронхиальной локализацией инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ и недоступностью мукоидной *P. aeruginosa* в пробах рекомендуется использовать высокие дозы антибиотиков. При поддерживающей терапии для обеспечения высоких концентраций препаратов в дыхательных путях колистин или аминогликозиды обычно назначаются в ингаляциях. При обострениях предпочтительнее внутривенное введение антибиотиков, таких как пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, аминогликозиды и в некоторых случаях колистин (рекомендации по другим классам антибиотиков см. [5]). Поскольку пациенты с МВ получают антибиотики большую часть жизни, необходим регулярный контроль над побочными эффектами антибактериальной терапии. Если на момент назначения антибактериальной терапии чувствительность еще не установлена, основанием для коррекции терапии служит недостаточный клинический эффект. Пока неизвестно, следует ли пациентам с МВ продолжать длительную терапию антибиотиками, к которым *P. aeruginosa* резистентна. В связи с повышением резистентности штаммов *P. aeruginosa* после ингаляционной терапии тобрамицином в современной практике используется методика интермиттирующих курсов применения этого препарата. Для предотвращения или задержки формирования резистентности к антибиотикам, а также с целью синергического эффекта [5] в настоящее время в лечении пациентов с МВ широко используется комбинированная терапия.

Наиболее серьезные затруднения в подборе оптимальной антибактериальной терапии возникают в случаях инфекций *B. cepacia*-комплекса, *S. maltophilia* и *A. xyloxidans*, так как все эти патогены обладают врожденной мультирезистентностью. У таких пациентов показана эффективность комбинированной терапии антибиотиками, сопоставимая с действием монотерапии в условиях *in vitro*, которая проводится курсами по 2-4 недели (табл. 5). Однако необходимы дополнительные исследования для дальнейшей оптимизации методики терапии.

Терапия АБЛА основана на применении стероидов, таких как преднизолон. Польза сопутствующей антигрибковой терапии с назначением итраконазола, вориконазола, каспифунгина или липосомного амфотерицина [128] пока не доказана, хотя опубликованы сообщения о клинической и серологической эффективности этого метода [129]. Исследования терапии респираторных вирусных инфекций у пациентов с МВ пока не проводились; важная роль отводится профилактике с помощью вакцинации.

5.5. Профилактическая антибиотикотерапия

Профилактическое назначение антибиотиков является попыткой предотвратить развитие инфекции, так как поражение легких другими микроорганизмами, включая вирусы, способствует инфицированию *P. aeruginosa*. С другой стороны, предполагается, что повышение встречаемости *P. aeruginosa* может быть связано с применением антибиотиков, так как антибиотики, особенно с широким спектром действия, способны подавлять нормальную флору в глотке и снижать устойчивость к грамотрицательным патогенам [43, 130]. В США колонизации или инфекции *P. aeruginosa* выявляются у 97% пациентов в возрасте до 3-х лет [38]. Это в первую очередь может быть связано с повышенной чувствительностью дыхательных путей при МВ к колонизации экзогенными оппортунистическими патогенами. Профилактическая антистафилококковая терапия флулоксациллином, назначенная непосредственно после установления диагноза, оценивалась в рамках контролируемого исследования [131]. За период наблюдения применение флулоксациллина способствовало снижению частоты выявления позитивных культур *S. aureus*, уменьшению кашля и снижению частоты госпитализаций. Это пока единственное исследование, выполненное на пациентах с диагнозом МВ, установленным в результате неонатального скрининга, которым, вероятно, терапия назначалась до первой колонизации *P. aeruginosa*. По данным ретроспективного анализа, непрерывная антистафилококковая терапия была связана с повышением частоты инфицирования *P. aeruginosa*, особенно в первые 6 месяцев жизни [132]. Однако примерно половина пациентов получали цефалоспорины. Сходным образом в плацебо-контролируемом исследовании профилактической терапии цефалексином, назначавшейся непосредственно после установления диагноза и продолжавшейся до 6 лет, не удалось подтвердить терапевтический эффект цефалексина в отношении функции легких, но при этом установлено повышение частоты инфекций *P. aeruginosa* у пациентов, получавших терапию исследования [133]. Инфекции *P. aeruginosa* связаны с нарастанием воспаления легких, а также с неблагоприятными изменениями в показателях болезненности и смертности при их хроническом течении [134]. Пока неясно, является ли такое повышение риска хронических инфекций *P. aeruginosa* специфичным для цефалоспоринов, или также характерно для других антистафилококковых препаратов.

6. СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С МВ

6.1. Причины и последствия воспаления легких

У некоторых пациентов с МВ признаки воспаления легких обнаруживаются уже в периоде новорожденности [40, 135]. Поскольку при отсутствии антибактериальной терапии инфекции хронизируются, сопутствующее воспаление, развивающееся как реакция на инфекцию, часто продолжает персистировать и после эрадикации инфекции [36, 136]. Воспаление той или иной степени тяжести обнаруживается у большинства пациентов с хроническими инфекциями. Также показано, что тяжесть воспаления возрастает перед смертью пациентов [137]. Сформулировано несколько гипотез, объясняющих связь между базисным дефектом при МВ и инфекционным заболеванием легких [1]. Большинство из них рассматривает воспаление как следствие инфекции (например, [39]). В связи с персистенцией бактериальных патогенов или продуктов развивается реакция гиперчувствительности III типа, которая характеризуется выработкой специфических антител к бактериальным антигенам, формированием иммунных комплексов и внедрением нейтрофилов из кровотока в просвет дыхательных путей [5]. Разрушение нейтрофилов в крупных пробках приводит к обструкции дыхательных путей у больных. Высвобождение больших количеств внеклеточных серин-протеиназ приводит не только к разрушению эндобронхиальных тканей, но и к прогрессирующему нарушению множества защитных механизмов. Хроническое воспаление легких с эпизодическими обострениями вызывает ряд физиологических и метаболических изменений с крайне негативными последствиями, включая потерю в весе, анорексию и снижение уровня метаболизма. Причиной кахексии, которая может развиваться у пациентов с МВ [136], является группа цитокинов, которые, действуя в содружестве, вызывают множественные изменения в нутритивном статусе пациента [138]. В жидкости БАЛ пациентов с МВ выявлены повышенные концентрации нескольких цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8 [139]. Обычно бактериальные инфекции и воспаление ограничены легкими. Однако в некоторых случаях иммунные комплексы могут проникать в кровоток, вызывая артрит и васкулит. Если при рождении легкие остаются здоровыми, бактериальные инфекции и воспаление сопровождаются лишь легкой обструкцией дыхательных путей. Однако по мере прогрессирования заболевания показатели ОФВ₁ и жизненной емкости легких непрерывно ухудшаются. Снижение функции легких на поздних стадиях МВ коррелирует с ухудшением прогноза пациента. У больных с хроническими инфекциями снижение функции легких продолжается даже при оптимальной терапии и в периоды между обострениями [36, 64, 140, 141]. Считается, что даже медленное снижение функции легких, на 1-2% в год, значительно сокращает прогнозируемую продолжи-

тельность жизни пациентов. Для предотвращения снижения функции легких требуются регулярный микробиологический мониторинг, ранняя интенсивная терапия и, вероятно, противовоспалительная терапия при соответствующих показаниях.

6.2. Диагноз и мониторинг воспаления легких

На сегодня для оценки воспаления легких рекомендуется измерение маркеров воспаления в крови и/или дыхательных путях, а также показателей функции легких, рентгенография и КТ-сканирование высокого разрешения (КТВР). Однако показатели маркеров воспаления в сыворотке пациента, такие как С-реактивный белок (СРБ), нейтрофильный эластаза-альфа-1-антитрипсиновый комплекс [142] и цитокины, могут быть недостаточно информативными в отношении воспалительного процесса в дыхательных путях. Более того, тесты функции легких, рентгеноскопия грудной клетки и сканирование КТВР отражают лишь косвенные признаки воспаления легких. Методом сканирования КТВР можно выявить локальные признаки разрушения легочной ткани вследствие воспаления, когда показатели функции легких еще остаются в пределах нормы [143]. Регулярная регистрация показателей функции внешнего дыхания с небольшими интервалами с помощью чувствительных методов у детей и взрослых является наиболее надежным средством оценки воспаления нижних дыхательных путей. Для этих целей используется БАЛ (бронхоальвеолярный лаваж) [36, 134, 139, 144, 145]. В ряду признаков воспаления выделяются высокие концентрации нейтрофильных ферментов, включая эластазу (NE) и миелопероксидазу (MPO) [135, 140], высокие уровни цитокинов [144, 145] и дисбаланс между сериновыми протеазами и ингибиторами сериновых протеаз [135], также установлено повреждение ткани легких под действием радикалов кислорода у новорожденных с МВ [146]. Главным недостатком БАЛ, несомненно, является инвазивный характер процедуры с ограниченной возможностью последовательных исследований. В связи с этим для выявления и регулярного мониторинга маркеров воспаления при МВ и других респираторных заболеваниях предлагается использовать метод сбора конденсатов выдоха (ЕВС) [147]. В ряде исследований проводились анализы ЕВС от пациентов с МВ и другими заболеваниями с измерениями содержания летучих веществ, таких как перекись водорода (H_2O_2) [148], окись азота [149], 8-изопростан [150] и изопрен [151]. Однако возможность использования этих маркеров воспаления для мониторинга противовоспалительной терапии при МВ остается под сомнением.

6.3. Стратегии противовоспалительной терапии

За последние два десятилетия выполнены исследования нескольких противовоспалительных препаратов в терапии больных МВ (см. обзор в [5]), в том числе кортикостероидов, таких как преднизон [152]. Длительное применение стероидов в высоких дозах связано с выраженными побочными эффектами [153], включая риск стойких нарушений роста [154]. Кортикостероиды по-прежнему остаются средствами первого выбора для терапии АБЛА (аллергический бронхолегочный аспергиллез). Показано, что кратковременные курсы пероральных стероидов способствуют улучшению функции легких, а также снижению сывороточных концентраций IgG и уровней цитокинов [155]. В 3-месячном исследовании показана эффективность стероидов при их использовании методом ингаляционной терапии, который позволяет предотвратить побочные эффекты препаратов этого класса [156]. Однако для окончательного подтверждения клинической пользы стероидов необходимы более масштабные мультицентровые исследования с применением этих препаратов в более высоких дозах и более длительными курсами [157-159]. Имеются опубликованные данные о том, что сочетанное назначение будезонида и итраконазола может провоцировать ятрогенную недостаточность функции надпочечников [160] и развитие синдрома Кушинга [161]. Относительно различных нестероидных противовоспалительных средств следует отметить полученные в масштабном исследовании положительные результаты применения ибупрофена у больных с МВ [162, 163]. Благоприятное влияние ибупрофена на функцию легких было особенно отчетливым у пациентов старше 13 лет. В настоящее время продолжается мультинациональное исследование антагониста LTB_4 -рецепторов BIL 284 в терапии больных с МВ [164]. В экспериментах на животных показан терапевтический эффект рекомбинантного IFN- γ [165, 166], однако исследования этого препарата у пациентов с МВ пока не проводились.

Проведены исследования эффективности ингибиторов протеаз, таких как рекомбинантный лейкоцитарный ингибитор протеаз (SLPI), в терапии пациентов с МВ. Аэрозольная терапия rSLPI у пациентов с МВ способствовала выраженной редукции уровней IL-8 в жидкости эпителиального слоя [167], однако для достижения такого эффекта требовались высокие концентрации препарата [168]. Многообещающие результаты были получены при лечении небольшой группы пациентов с МВ аэрозольной формой α_1 -PI [169], однако результаты масштабных исследований с применением выделенного из плазмы α_1 -PI или трансгенного α_1 -PI [170] еще не публиковались. Наряду со специфическими противовоспалительными средствами

антибиотики, такие как макролиды, также могут оказывать противовоспалительное действие и способствовать улучшению функции легких при МВ у взрослых и детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* [171, 172]. Длительная терапия макролидными антибиотиками в низких дозах подавляет неспецифическую воспалительную реакцию на повреждение и способствует заживлению тканей [173].

Обструкция дыхательных путей вследствие инфекции/воспаления у больных с МВ снижает активность антибиотиков и других аэрозольных препаратов [118, 174]. В связи с этим перед назначением аэрозольных антибиотиков рекомендуется проводить физиотерапию, а также лечение бронходилататорами и муколитиками, такими как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (рчДНаза) I – Пульмозим.

В исследовании по применению разрушающего серные мостики N-ацетилцистеина у пациентов с МВ не было обнаружено существенного влияния этого препарата на показатели функции легких и клинические параметры [175]. В то же время показано, что рчДНаза разжижает мокроту [176] и является клинически эффективной [177] при МВ. По данным мультинационального двойного слепого исследования с участием 968 пациентов с МВ взрослого и детского возраста, применение рчДНазы сопровождалось редукцией симптомов обострения бронхолегочной системы, улучшением функции легких и хорошей переносимостью терапии [178]. Во втором мультинациональном открытом исследовании с участием 974 пациентов с МВ с умеренной тяжестью нарушения функции легких получено подтверждение безопасности, хорошей переносимости и эффективности рчДНазы при ее использовании в условиях рутинной клинической практики [179]. У детей терапия рчДНазой способствовала поддержанию функции легких и снижению риска обострений в течение 96 недель исследования [141]. Также представляют интерес данные о растворении биопленок под действием рчДНазы у пациентов с инфекциями, вызванными возбудителями, образующими биопленки, такими как *P. aeruginosa* или *S. aureus* [180]. Более того, показана статистически достоверная редукция частоты формирования биопленок при терапии рчДНазой у пациентов с МВ в сравнении с контрольной группой больных [181].

Однако некоторые муколитические препараты могут подавлять активность антибиотиков [182]. Сообщается о повышении уровня связывания тобрамицина с компонентами мокроты при МВ в условиях *in vitro* после применения рчДНазы при сохранности бактерицидной активности диализата мокроты [183]. С другой стороны, предполагается, что рчДНаза может стимулировать смешивание бактерий, антибактериальных препаратов и мокроты [184], а также улучшать передачу генов [185-187] в результате повышения уровня пенетрации в мокроту. Высказывается предположение, что рчДНаза может способствовать высвобождению катионных медиаторов, таких как нейтрофильная эластаза, связанная с ДНК в дыхательных путях [188, 189], а гипертонический раствор может потенцировать нейтрофильное воспаление. Однако эта гипотеза не нашла подтверждения в клинических исследованиях [190-192]. Показано, что гипертонический раствор улучшает мукоцилиарный клиренс у пациентов с МВ [193] и уступает рчДНазе по показателям клинической эффективности [194]. В результате длительного рандомизированного контролируемого исследования не было получено никаких данных, подтверждающих клиническую пользу гипертонического раствора [194].

7. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ГИГИЕНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С МВ

7.1. Резервуары скопления и пути передачи бактериальных патогенов

S. aureus образует колонии в коже, включая переднюю часть ноздрей, примерно у 30% здоровых людей. Соответственно, важным путем передачи этого патогена от здоровых к пациентам с МВ является контактный. Изоляты в носовой полости и легких обычно имеют идентичные генотипы [126, 195]. Регулярно выявляются случаи передачи *S. aureus* в семьях с МВ и без МВ [126]. Больные МВ с хроническими инфекциями обычно являются носителями неизменного клона *S. aureus* в течение минимум 1-2-х лет [126, 196]. Сообщается о возможности передачи MRSA пациентам с МВ от лиц без МВ и других пациентов с МВ в условиях медицинских учреждений, причем вероятность такой передачи возрастает при госпитализациях больных МВ в общие педиатрические или взрослые отделения [197, 198].

P. aeruginosa неоднократно выявлялась в почве, растениях и плодах [199]. Этот чувствительный к соли водный организм часто обнаруживается в загрязненных водных источниках, морской воде вблизи сброса нечистот, в сточной системе стационаров (стоки раковин, туалетов, душевых), стоматологическом оборудовании, недостаточно хлорированных плавательных бассейнах и водных аттракционах, увлажнителях воздуха, канализации, а также многих медицинских устройствах, содержащих воду (см. обзор в [200]). *P. aeruginosa* чувствительна к высушиванию и свету, поэтому недолго сохраняется в аэрозолях и на сухих поверхнос-

тях [201]. Однако *P. aeruginosa* может выживать значительно дольше в присутствии белка и другого органического материала, например в мокроте [202, 203]. При нагревании до 70 °С *P. aeruginosa* разрушается. Большинство людей с неповрежденным кожным покровом и нормальной флорой устойчивы к колонизации *P. aeruginosa* [199]. Однако антибиотикотерапия может повышать риск колонизации *P. aeruginosa* в кишечнике человека [204].

Аэрозоли *P. aeruginosa* могут формироваться в некоторых зараженных резервуарах, например небулайзерах, туалетах, стоках раковин, несъемных пробках и стоматологическом оборудовании, и передаваться из них пациентам с МВ [201, 205-210]. Контакт с такими зараженными резервуарами играет важную роль в передаче этого патогена через аэрозоли, так как длительность выживания *P. aeruginosa* в аэрозолях ограничивается несколькими минутами. Вероятность заражения максимальна утром, при первом появлении воды из водопроводной системы – открывании крана раковины или смыве туалета, возможно, в связи с накоплением бактерий в ночное время [201]. Установленная в ряде исследований идентичность штаммов в водопроводной системе и у пациентов подтверждает возможность передачи бактерий из водопровода к пациентам и наоборот [202, 211-213]. Водные аттракционы и горячие трубы являются местами повышенного накопления *P. aeruginosa* и потому представляют особую опасность для пациентов с МВ [214, 215]. Описаны случаи заражения пациентов с МВ из госпитальных бассейнов для гидротерапии [214]. Плавательные бассейны при адекватном уходе и дезинфекции хлором полностью свободны или содержат лишь мизерное количество *P. aeruginosa*, а потому не считаются опасными. Однако пластиковые игрушки, используемые в плавательных бассейнах, могут быть заражены *P. aeruginosa* [216]. Также возможно инфицирование *P. aeruginosa* из содержащих воду трубок стоматологического оборудования [209, 217-219].

В центрах МВ выявляется множество источников *P. aeruginosa* [203, 220], включая руки медицинских сотрудников и пациентов, а также воздух вокруг пациентов с МВ во время кашля [60, 202, 203, 220, 221]. Употребление в пищу продуктов, зараженных *P. aeruginosa* [222], может приводить к колонизации глотки или желудочно-кишечного тракта. В экспериментах на животных добавление пенициллина к питьевой воде сопровождалось интестинальной колонизацией *P. aeruginosa* [204]. Применение антибиотиков у госпитализированных пациентов может коррелировать с повышением частоты выявления *P. aeruginosa* в стуле. Однако неизвестно, возможен ли подобный механизм повышения частоты инфицирования *P. aeruginosa* у пациентов, участвующих в мультицентровом исследовании цефалексина [133]. Важным человеческим резервуаром *P. aeruginosa* являются больные МВ с хроническими инфекциями (см. перекрестное инфицирование).

Бактерии *V. seracía*-комплекса живут в почве и растениях [199, 223], но их распространение в естественной среде остается малоизвестным. В первую очередь это связано с отсутствием достаточно селективной среды для изоляции, а также с низкой чувствительностью используемых в настоящее время селективных сред для инициального роста *V. seracía*-комплекса и с применением неадекватных процедур идентификации. Как следствие, опубликованы лишь единичные сообщения о распределении этих бактерий в окружающей среде [199, 224-226]. Тем не менее все бактерии *V. seracía*-комплекса были выделены из образцов почвы и воды [69]. Появление впервые инфицированных пациентов, у которых обнаруживаются штаммы с уникальными геномными отпечатками, убедительно подтверждает возможность заражения из внешней среды. К тому же опубликовано много сообщений о перекрестном инфицировании между пациентами с МВ [227-231]. В США из сельскохозяйственной почвы выделен эпидемический штамм *V. seracía* (геномовар III), поразивший более 200 пациентов с МВ из 31 города в 24 штатах [232, 233].

Сходным образом с применением различных типологических систем, основанных на геноме, показана клональность штамма *V. seracía* (геномовар I) в изолятах, полученных от пациентов с МВ [234]. Использование *V. seracía*-комплекса в сельском хозяйстве представляет угрозу для пациентов с МВ [223, 234, 235]. Этот патоген был выделен из сточных труб и холодильников в домах пациентов с МВ и здоровых семей [236], а также из госпитальных водопроводов [G. Doering, неопубликованные данные]. Показано заражение *V. seracía*-комплексом оборудования для респираторной терапии [237], антисептиков и дезинфицирования [238]. *V. seracía*-комплекс не выявляется у здоровых людей [239]. Как и *P. aeruginosa* [202], *V. seracía*-комплекс может долго существовать в мокроте на поверхностях [240]. Пока неизвестно, может ли *V. seracía*-комплекс передаваться с кашлем инфицированных пациентов [241]. Серьезной проблемой является ошибочная идентификация ряда грамнегативных неферментных микроорганизмов, таких как *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia* и *V. seracía*-комплекс, что снижает эффективность контроля инфекции при МВ [69, 242, 243].

S. maltophilia является типичным водным организмом, который содержится в стоячей воде или воде в трубках стоматологического оборудования [209, 244]. *A. xylosoxidans* также выявляется в водных резервуарах

[245]. Пока в исследованиях генотипов *S. maltophilia* и *Achromobacter* в образцах из центров МВ не обнаружено признаков существенной распространенности передачи этих инфекций [79, 246-248]. Сходные результаты получены в одном из исследований *A. xylosoxidans* [79], однако в двух других исследованиях выявлено несколько пар пациентов с одинаковым генотипом *A. xylosoxidans* [249]. Поэтому необходимы хорошо спланированные эпидемиологические исследования путей передачи этих инфекций.

Нетуберкулезные бактерии (НТМ) также выделены в нескольких водных резервуарах, включая водопроводные системы стоматологических учреждений [250]. Сообщается о множественных внутрибольничных вспышках инфекции НТМ у пациентов с МВ, связанных с неадекватной дезинфекцией/стерилизацией медицинского оборудования либо с внешним заражением препаратов или медицинских устройств [251]. Случаев передачи НТМ от индивида к индивиду не описано, за исключением заражения через недостаточно очищенные и дезинфицированные медицинские устройства [251, 252]. Данные нескольких исследований свидетельствуют о возможности инфицирования этими патогенами пациентов с МВ [80, 85, 253, 254]. К факторам риска колонизации/инфекции НТМ у пациентов с МВ относят антибактериальную терапию [255].

Инфицирование пациентов с МВ *Aspergillus* spp. из различных источников окружающей среды может быть следствием антибактериальной терапии [35, 256]. Также возможно образование аэрозолей с грибковыми спорами в стационарах, особенно во время реконструкции зданий [257, 258].

Респираторный синцитиальный вирус (RSV), вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы и риновирусы относятся к наиболее распространенным вирусным инфекциям респираторного тракта, которые передаются преимущественно через прямой контакт с инфицированным субъектом или аэрозоли с инфекционными каплями. Частицы вирусов проникают через слизистый слой глаз и носовой полости предрасположенных субъектов. Специфичных путей передачи вирусов при МВ не выделено.

В целом выявление путей передачи инфекции представляет собой трудную задачу в связи с большим числом возможных вариантов, включая: (1) прямой контакт пациента с пациентом, (2) контакты пациента со здоровыми носителями бактерий (например, персонал стационара), которые получают бактерии от других пациентов или из окружающей среды, (3) прямой контакт между пациентом и источниками окружающей среды. Для эпидемиологической оценки путей передачи инфекции используются идентификация источников, типология изучаемых микроорганизмов и исследования с контролируемые случаями [259].

Большинство пациентов с МВ сохраняют неизменный клон *P. aeruginosa* в течение всей жизни [260, 261] и могут участвовать в перекрестных инфекциях, особенно между сибсами. Однако изначальные источники заражения *P. aeruginosa* у большинства пациентов остаются неизвестными.

Надежные и высокодифференцированные методы типологизации имеют ключевое значение для любой программы микробиологических исследований или изучения путей передачи инфекции. Поскольку бактериальные штаммы могут претерпевать значительные фенотипические изменения в течение хронической инфекции у пациентов с МВ (например, [106, 111, 261, 262]), для типологии большинства бактерий сегодня используются генетические методы. Часто используются «отпечатки» хромосомной ДНК, полученные с помощью пульсового пространственного гелевого электрофореза (PFGE) или анализа ДНК методом случайной амплификации полиморфизма (RAPD) [125, 202, 243, 261, 263-266]. Для гарантии качества стандартов идентификации видов типологизации штаммов, а также проведения анализов, недоступных на местном уровне, необходимы референсные лаборатории. Такие референсные лаборатории также повышают эффективность оценки распространенности эпидемических штаммов на национальном и международном уровне.

7.2. Перекрестная инфекция

Термин «перекрестная инфекция» часто используют для описания вспышек инфекции одного штамма, подразумевая передачу от индивида к индивиду или инфицирование из типичных источников заражения. В этом контексте перекрестная инфекция может быть связана с механизмом, который предусматривает заражение пациента микроорганизмом в результате его передачи от инфицированного пациента или здорового субъекта, инфицированного оппортунистическим или патогенным микроорганизмом. *S. aureus* содержится в эпителии человека и поэтому регулярно передается внутри МВ семей и семей без МВ [126, 267]. Также сообщается о передаче MRSA в медицинских учреждениях от пациентов без МВ пациентам с МВ и от пациентов с МВ другим пациентам с МВ [197, 198].

Результаты множества эпидемиологических исследований с применением методов типологизации подтверждают перекрестное инфицирование *P. aeruginosa* между пациентами с МВ [202, 268-274]. Дополнительным подтверждением перекрестных инфекций служат данные о генетически идентичных штаммах у сибсов с МВ [271]. Персонал и воздух стационара [221] могут служить источниками передачи *P. aeruginosa* пациентам с МВ во время госпитализации [201, 202, 275]. Также установлены случаи перекрестного инфицирования между пациентами с МВ в летних лагерях отдыха [263, 271, 276]. В соответствии с математическими моделями вероятность перекрестного инфицирования значительно выше, чем другими типичными для МВ патогенами в связи с широкой распространенностью *P. aeruginosa* [269]. Однако пути передачи инфекции точно не установлены. Интересно отметить, что в некоторых центрах МВ случаев перекрестного инфицирования не наблюдается [277], однако пока неясно, связано ли это с различиями в специфических характеристиках штаммов или с различиями между центрами по условиям перекрестного инфицирования, включая размер центра и вероятность контакта между пациентами с МВ.

Как и в отношении *P. aeruginosa*, в нескольких исследованиях с применением методов генотипирования подтверждена передача *B. septicæ*-комплекса от пациента к пациенту как в медицинских учреждениях, так и в других условиях [110, 227, 229, 230, 278-281]. Вероятность передачи инфекции повышается по мере увеличения длительности прямого или непрямого контакта. Показано, что во время кашля вокруг инфицированных пациентов с МВ могут формироваться зараженные аэрозоли, способные привести к колонизации патогена у других пациентов [282]. Однако такой путь инфицирования не подтвердился в других исследованиях [202, 283]. Штаммы *B. septicæ*-комплекса могут сохранять эндемичность в центрах терапии МВ и в других учреждениях в течение многих лет [284]. Установлена связь эпидемических вспышек инфекции одинаковыми штаммами *B. septicæ*-комплекса в разных центрах МВ с перемещениями пациентов [285, 286].

Доказательства перекрестного инфицирования другими связанными с МВ патогенами ограничены [287].

7.3. Профилактика перекрестных инфекций

Показано, что соблюдение рекомендаций по инфекционному контролю, включая изоляцию инфицированных пациентов от неинфицированных пациентов с повышенной предрасположенностью к инфекции и соблюдение гигиенических требований, обеспечивает эффективную профилактику перекрестных инфекций. По результатам расчетов на математических моделях [120] установлено повышение риска перекрестного инфицирования при увеличении числа пациентов, посещающих центр МВ. Риск перекрестной инфекции также повышается при увеличении плотности контактов между инфицированными и неинфицированными пациентами и увеличении доли инфицированных пациентов до 20% и более. Следовательно, в малых центрах с небольшим числом инфицированных пациентов и низкой плотностью контактов перекрестное инфицирование может не достигать значимого уровня, тогда как в больших центрах с большим числом инфицированных пациентов и высокой плотностью контактов перекрестное инфицирование может происходить намного чаще. Для профилактики перекрестных инфекций, особенно в крупных центрах, необходимы регулярное высевание культур связанных с МВ патогенов, расчеты частоты инфекций и определение типов бактерий. При высокой частоте инфекций или ее повышении, а также при наличии данных в пользу распространения инфекции по результатам типологизации требуется анализ вероятных источников и путей передачи перекрестной инфекции с последующим применением соответствующих методов инфекционного контроля.

В нескольких центрах МВ показано, что изоляция пациентов позволяет предотвратить перекрестное инфицирование *P. aeruginosa*. Например, в группе 22-х неизолированных пациентов с МВ установлено инфицирование одним и тем же клоном *P. aeruginosa*, вероятно, приобретенным в качестве внутрибольничной инфекции, тогда как в другой группе из 24 пациентов, изолированных в течение 8 лет, не установлено ни одного случая инфицирования этим клоном [274]. При изоляции пациентов с МВ прекращается эпидемия штаммов *P. aeruginosa* с множественной резистентностью к антибиотикам [288]. С другой стороны, в центрах, в которых не удается изолировать инфицированных пациентов, регистрируется непрерывное распространение эпидемических клонов [284, 289]. В настоящее время пациентам с МВ не рекомендуется посещение летних лагерей отдыха и участие в общественных мероприятиях, что связано с накоплением данных о повышении риска перекрестного инфицирования между пациентами с МВ в этих условиях. Однако эти рекомендации соблюдаются не всеми [290]. С целью предотвращения перекрестных внутрибольничных инфекций в некоторых центрах пациентов с МВ принуждают носить хирургические маски, хотя пока не получено данных, подтверждающих профилактическую эффективность данного метода. Рекомендуются методы гигиены предусматривают обеззараживание средовых резервуаров *P. aeruginosa*, включая небулайзеры и другое медицинское оборудование, водопроводные системы, туалеты и трубки стомато-

логического оборудования [201], причем эффективность некоторых из этих мероприятий подтверждена данными исследований [291]. Подчеркивается необходимость дезинфекции рук пациентов с МВ и больничного персонала [6, 200]. Использование безводных антисептических протирок для рук является более эффективным средством профилактики, чем мытье рук водой с обычным или антибактериальным мылом [292]. К сожалению, выявляется неудовлетворительный уровень соблюдения этих рекомендаций персоналом стационаров [268], поэтому необходимы специальные образовательные программы при активной поддержке руководства органов здравоохранения для повышения уровня соблюдения рекомендаций по инфекционному контролю в центрах МВ. В случаях терапии на дому рекомендуется соблюдение гигиены и физиотерапия [207], включая контроль необходимого для лечения медицинского оборудования. На сегодня опубликовано большое количество рекомендаций и консенсусных отчетов, касающихся эффективных программ инфекционного контроля [5, 6, 55, 293].

Перекрестные инфекции *S. aureus* у пациентов без МВ эффективно предотвращаются с помощью мупироцина [294]. В таблице 6 перечислены гигиенические меры профилактики перекрестных инфекций у пациентов с МВ, а в таблицах 7-а и 7-б приводятся основные принципы группирования пациентов.

7.4. Физиотерапия и физическая активность/упражнения

Современная физиотерапия (ФТ) при МВ предусматривает индивидуальный подбор режима ингаляционной терапии [5, 295, 296], очищения дыхательных путей и физических упражнений [297]. Индивидуально подобранные компоненты и дозирование (длительность и число сеансов терапии в сутки) варьируют в зависимости от клинического статуса пациентов. При обострениях режим может быть более комплексным и интенсивным в сравнении с базисной поддерживающей ФТ. Адекватное распределение различных методов ФТ в течение одного дня, как по отношению друг к другу, так и к режиму приема пищи и повседневной активности, имеет большое значение для обеспечения оптимальной терапии с минимальными побочными эффектами. Ключевое значение приобретают непрерывное обучение пациента, регулярное общение между пациентом и физиотерапевтом, применение качественных методов терапии и раннее выявление признаков обострения. Выбор компонентов режима ФТ осуществляется в сотрудничестве с пациентом и членами его семьи с учетом патофизиологических показателей функции легких, возраста, социального, экономического и культурального уровня, образа жизни и персональных предпочтений в отношении качества терапии и комплаентности к терапии.

Роль ФТ не ограничивается реабилитацией и, даже в большей степени, предусматривает удаление вязкого секрета из дыхательных путей с компенсацией нарушений мукоцилиарного клиренса и минимизацией патологического процесса в легких [298, 299]. В современной международной практике используется много разных типов ФТ для новорожденных с симптоматическим и бессимптомным течением заболевания, однако лишь некоторые из этих методов имеют научное обоснование [300]. Возможности оценки эффективности физиотерапии в отношении заболевания легких в длительных исследованиях имеют значительные методологические ограничения в связи с непрерывным применением и разработкой других стратегий терапии. Соответственно у пациентов с МВ не было выполнено ни одного рандомизированного контролируемого исследования эффективности ФТ в сравнении с лечением без ФТ [301]. Основания для вынесения заключения по эффективности физических упражнений при МВ ограничиваются малым количеством рандомизированных контролируемых исследований и фактом включения физических упражнений в стандартные схемы терапии [302]. Поскольку ежедневная ФТ требует высокой дисциплинированности пациентов и родителей, а также может негативно влиять на отношения между родителями и детьми, срочно требуются рандомизированные исследования профилактической эффективности физиотерапии. В первую очередь необходимо оценить эффективность физиотерапии в профилактике образования мукоидных пробок в дыхательных путях, микроателектазов, анаэробной/гипоксической среды [107, 109] и ранних КТВП-признаков поражения легких [143] у новорожденных.

Целесообразность ФТ подтверждена данными об отчетливом ухудшении функции легких в течение 3-х недель без ФТ [303]. Показано, что комбинация внутривенной антибиотикотерапии с интенсивным очищением дыхательных путей способствует более эффективному улучшению функции легких в сравнении с только внутривенной антибиотикотерапией [304]. Хотя предполагается, что новорожденные с МВ с самого раннего возраста должны получать полный комплекс методов ФТ, использующихся у более старших пациентов [305], возрастные различия в анатомии, физиологии, гастроинтестинальной и респираторной функции между новорожденными и взрослыми с МВ требуют разработки более специфичных стратегий [306]. В случаях инфекции *P. aeruginosa* установлено повышение индекса гастроэзофагеального рефлюк-

са (ГЭР) и увеличение длительности эпизодов рефлюкса в сравнении с неинфицированными новорожденными [307]. Данные о соотношении риска и пользы ФТ при ГЭР у новорожденных противоречивы. Одни авторы сообщают, что некоторые методики очищения дыхательных путей, включая позиционные и мануальные техники, могут провоцировать эпизоды ГЭР [308, 309], в связи с чем бессимптомным новорожденным с МВ не рекомендуется пребывание в положении с опущенной вниз головой [310]. Однако другие исследователи приводят доказательства эффективности методов позиционного дренажа в редукции проявлений ГЭР [39].

Показано, что метод создания положительного давления на выдохе (positive expiratory pressure; PEP) сопоставим по эффективности с постуральным дренажем, однако родители и дети отдают предпочтение PEP [311]. Физические упражнения в сочетании со вспомогательным аутогенным дренажем не провоцируют ГЭР и представляют собой альтернативный метод очищения дыхательных путей у новорожденных и детей младшего возраста [312].

Физические упражнения постепенно были введены в схему терапии пациентов с МВ в конце 1970-х – начале 1980-х гг. Коллективный опыт по применению этого метода, накопленный в центрах МВ, свидетельствует о его эффективности в улучшении показателей физической работоспособности. Также сообщается о предрасположенности к переломам у взрослых больных с МВ [313]. У многих пациентов выявляются признаки деформации позвоночника и положительные корреляции минеральной плотности костей с физической активностью и функцией легких [314]. Дети и подростки с МВ, несмотря на хорошие показатели функции легких, в меньшей степени склонны к спонтанной физической активности в сравнении с их сверстниками, не страдающими МВ [315]. Соответственно, раннее привлечение к физической активности/упражнениям может быть полезным для таких пациентов. Система упражнений должна включать тренинг работоспособности, упражнения на подвижность, усиление мускулатуры и выправление осанки для улучшения функции скелетно-мышечной системы. Подвижность грудной клетки обеспечивает эффективный клиренс дыхательных путей, а правильная осанка способствует снижению риска болей в спине и осложнений со стороны спинного мозга. Физические упражнения/активность могут использоваться как составная часть методик очищения дыхательных путей [316].

Для оптимального эффекта терапии и комплаентности к терапии необходимы регулярные оценки результатов применения различных компонентов схемы физиотерапии. Оптимальная терапия требует от физиотерапевта специальных знаний, навыков и опыта в применении разных методик, входящих в схему физиотерапии. Более того, способность к установлению хорошего контакта с пациентами, взаимопонимание в отношениях с каждым пациентом и непрерывное участие в оказании помощи играют ключевую роль в достижении оптимальных результатов при длительной терапии.

8. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Ответы на нижеследующие вопросы систематизированы в соответствии с категориями, приведенными в таблицах 9 и 10 участниками конференции.

1. Гетерозиготный скрининг, пренатальный скрининг и неонатальный скрининг: какой из них рекомендуется?

Гетерозиготный скрининг МВ, до зачатия или в пренатальном периоде, находит разное и часто ограниченное применение в разных странах; популяционный гетерозиготный скрининг не рекомендуется (BIII). Для проведения гетерозиготного скрининга требуется установленный диагноз (AIII). При проведении пренатального скрининга других заболеваний следует проводить рутинный скрининг МВ (AIII). Прежде чем предложить гетерозиготный скрининг, необходимо провести общую социальную и генетическую консультацию. Неонатальный скрининг рекомендуется, так как обеспечивает возможность предотвратить недостаточность питания и хронические респираторные инфекции с помощью раннего вмешательства (AI). Еще одним важным преимуществом скрининга новорожденных является предоставление родителям возможности сделать информированный выбор в отношении последующих беременностей (AII).

2. Позволяет ли скрининг новорожденных улучшить клинический статус пациентов и раннее оказание медицинской помощи больным МВ?

Установление диагноза МВ при неонатальном скрининге способствует улучшению нутритивного статуса и функции легких при условии оказания стандартной зарегистрированной медицинской помощи (AI).

3. В чем заключаются адекватная стандартная помощь после установления диагноза МВ, обеспечивающая клиническую пользу для пациентов?

Одобрены стандарты помощи разработаны международными или национальными консенсусными группами специалистов по МВ. В центре МВ должно наблюдаться не менее 50 пациентов (CIII). Помощь больным МВ должна оказывать адекватно оснащенная мультидисциплинарная группа МВ (BIII).

4. В чем отличие диагноза инфекции легких при МВ от диагноза у пациентов с другими заболеваниями легких?

Заболевание легких при МВ является одним из компонентов этого мультисистемного заболевания и может иметь более серьезные последствия для прогнозируемой продолжительности жизни пациентов, чем инфекции легких, развившиеся по другим причинам. Легкие больных МВ имеют уникальные характеристики и крайне уязвимы к колонизации/инфекции большого числа необычных средовых оппортунистических микроорганизмов. Специализированное микробиологическое оборудование необходимо для диагностики и должно использоваться для эталонного инфекционного контроля и получения микробиологических данных для эффективного контроля перекрестных инфекций (AII). Наряду с посевами культур мокроты для оценки бактериальных патогенов считается целесообразным и непрерывный стандартизованный мониторинг антител к *Pseudomonas aeruginosa* (BII). Выявление любых респираторных патогенов требует назначения антибактериальной терапии (AII).

5. Какова польза Европейских регистров пациентов с МВ и как создаются такие регистры?

МВ регистры являются важными инструментами для контроля и улучшения стандартов помощи (BIII). Польза регистров заключается в сборе информации по отдельным учреждениям и пациентам, формировании групп качества для оценки качества помощи, накоплении опыта лучших центров, распознавании сигналов опасности для раннего назначения терапии и разработке алгоритмов принятия решений. Существующие национальные регистры должны объединяться в рамках Европейского регистра (BIII).

6. Что такое раннее вмешательство?

При выявлении клинических, бактериологических или рентгенологических признаков инфекции (включая культуры известного патогена) или воспаления показано медицинское вмешательство, однако точный диагноз не всегда можно установить у пациентов, не продуцирующих мокроту (**AII**). Респираторные культуры необходимо высевать не реже одного раза в три месяца, предпочтительно каждый месяц, а также при каждом обострении бронхолегочного процесса (**AII**).

7. Как подтверждается эрадикация основных патогенов при МВ, как ее добиться и как долго пациенты с МВ остаются свободными от инфекции после эрадикационной терапии?

Поскольку бактерии могут постоянно сохраняться в небольших количествах в некоторых отделах дыхательных путей, доказать эрадикацию почти невозможно. Негативные результаты повторных (минимум 3) посевов респираторных культур в течение 6 месяцев после завершения терапии при отсутствии специфичных антител являются практическим критерием эрадикации бактерии (**BIII**). На сегодня доступна лишь ограниченная информация по разным методам терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*, в отношении большинства других бактерий данных еще меньше. Длительность терапии может быть важным фактором, что подтверждено в исследовании комбинированного применения ципрофлоксацина и ингаляционного колистина: в сравнении с 3-недельным курсом терапия в течение 3-х месяцев обеспечивала увеличение медианы интервала времени до обострения/повторной инфекции с 9 до 18 месяцев по отношению к историческому контролю (**BII**). Ранние инфекции *P. aeruginosa* подвергались успешной эрадикации с помощью ингаляционного колистина или тобрамицина, перорального ципрофлоксацина/ингаляционного колистина или тобрамицина, внутривенной терапии – в отдельности или в комбинации с ингаляционным колистином или тобрамицином (**AII**). Оптимальный метод терапии не установлен. Даже ранняя и агрессивная терапия не всегда позволяет добиться эрадикации бактериальных патогенов из дыхательных путей пациентов с МВ и предотвратить развитие хронической инфекции. Курс антистафилококковой терапии в течение минимум 2-х недель с высокой долей вероятности обеспечивает эрадикацию новой инфекции *S. aureus* у большинства пациентов. Также очень важно предпринимать попытки эрадикации других патогенов, таких как MRSA, комплекс *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, и иных грампозитивных и грамотрицательных бактерий с помощью антибиотиков, подобранных по результатам тестов на индивидуальную чувствительность (**AII**).

8. Как бактериальный фенотип влияет на эрадикацию бактерий из дыхательных путей при МВ?

Ранняя колонизация/инфекция *P. aeruginosa* обычно происходит при участии немукцидных штаммов, которые лучше поддаются эрадикации (**AI**). В отдельных случаях можно добиться эрадикации ранней инфекции мукоидной *P. aeruginosa*, поэтому попытки эрадикации рекомендуются во всех случаях (**BII**). Однако обычно не удается добиться эрадикации хронической инфекции мукоидной *P. aeruginosa* у пациентов с МВ вследствие роста этой бактерии в форме биопленки. Разновидности *S. aureus* с малыми колониями также резистентны к эрадикации.

9. Как резистентность к антибиотикам влияет на эрадикацию бактерий из дыхательных путей при МВ?

За исключением случаев перекрестной инфекции мультирезистентными штаммами почти все впервые выявленные штаммы *P. aeruginosa* чувствительны к большинству антисинегнойных антибиотиков (**AII**). Следовательно, резистентность при ранней инфекции составляет менее серьезную проблему в сравнении с хроническими инфекциями. Наследуемая резистентность (в отличие от приобретенной) препятствует эрадикации MRSA, *B. cepacia*-комплекса, *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans* (**AII**).

10. Какие методы терапии основных патогенов при МВ считаются оптимальными в тех случаях, когда не удается добиться их эрадикации?

Если инициальная терапия ранней колонизации/инфекции не обеспечивает эрадикации микроорганизма, показаны другие методы терапии, включая внутривенное введение антибиотиков (**BII**). Пока неизвестно, сколько разных методов терапии следует использовать прежде, чем констатировать невозможность эрадикации патогена у данного пациента. Если у пациента развивается хроническая инфекция *P. aeruginosa*, терапия должна назначаться в соответствии с предыдущим консенсусным документом EMBS [Doering G. et al, 2000] (**BIII**).

11. Насколько эффективна профилактическая антибиотикотерапия в предупреждении бактериальной инфекции легких?

Получены определенные доказательства эффективности профилактической антистафилококковой антибиотикотерапии в редукции позитивных респираторных культур *S. aureus* (AI). Однако показано, что этот метод терапии, особенно при использовании пероральных цефалоспоринов, может повышать риск инфекции *P. aeruginosa* (AI). Поскольку клиническая польза длительной профилактической антистафилококковой антибиотикотерапии пока не подтверждена, нет достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать этот метод для практического применения. Тем не менее, получены ограниченные доказательства эффективности этого метода в течение первых 2-х лет жизни (CIII). На сегодня выполнено только одно наблюдательное исследование длительной профилактической ингаляционной терапии гентамицином *P. aeruginosa* пациентов с МВ, данные которого свидетельствуют о возможной эффективности этого метода в преотвращении колонизации/инфекции *P. aeruginosa* (CII). Учитывая негативные последствия профилактической терапии и научные доказательства эффективности ранней терапии, в настоящее время профилактическое применение антибиотиков не рекомендуется (DIII).

12. С чем связано воспаление дыхательных путей при МВ, как оно проявляется и какие маркеры используются для его мониторинга?

Воспаление дыхательных путей относится к ранним клиническим проявлениям МВ, причем очевидно, что у больных с МВ воспалительная реакция на микробы и другие провоспалительные стимулы протекает в более тяжелой и длительной форме. Воспаление дыхательных путей, которое является главной причиной прогрессивного снижения функции легких, является преимущественно нейтрофильным и протекает при участии множества сложных механизмов. На сегодня не существует надежных неинвазивных ранних маркеров воспаления, поэтому клиницисты должны ориентироваться на клинические признаки и симптомы. Уровни специфичных для *P. aeruginosa* антител коррелируют с тяжестью хронической инфекции *P. aeruginosa* (AIII).

13. Какие противовоспалительные средства эффективны у пациентов с МВ?

Прежде всего необходима активная терапевтическая коррекция всех причинных факторов воспаления (AIII). Показана эффективность длительной терапии кортикостероидами, однако эти препараты обладают неприемлемым профилем побочных эффектов при продолжительном применении (EI). Данные по эффективности ингаляционных стероидов при МВ, осложненном бронхиальной астмой, противоречивы (CII). Макролиды безопасны, способствуют улучшению функции легких и снижают риск обострений у пациентов с инфекцией *P. aeruginosa* (BI), однако надежных доказательств эффективности этих препаратов в отношении воспаления дыхательных путей при МВ пока не получено (BII). Эффективность ибупрофена установлена в одном исследовании (AI), но его применение ограничивается потенциальными побочными эффектами и необходимостью мониторинга концентрации препарат в крови (AII).

14. В каких возрастных группах следует применять противовоспалительные средства?

На сегодня нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать профилактическую противовоспалительную терапию, особенно в первые годы жизни. По данным исследования ибупрофена применение этого препарата может обеспечивать определенную клиническую пользу при менее тяжелых случаях заболевания, у пациентов с уже сформировавшейся хронической инфекцией (BI). Однако также следует учитывать риск побочных эффектов при длительной терапии у детей с хорошими результатами лечения (CIII). Показано назначение стандартных методов терапии патологических нарушений, лежащих в основе воспаления, особенно инфекции (AI), а также тщательное наблюдение за новорожденными (BII).

15. Является ли ранняя терапия, направленная на улучшение мукоцилиарного клиренса, эффективной в поддержании функции легких?

Накопленные данные свидетельствуют об эффективности раннего назначения дорназы альфа (AI). Хотя безопасность дорназы альфа у детей с МВ подтверждена результатами 2-летней непрерывной терапии этим препаратом, данных по безопасности при более длительной терапии, особенно в контексте расту-

щих легких, пока нет (**BII**). Также пока не получено подтверждения целесообразности применения других мукоактивных препаратов, таких как гипертонический раствор или N-ацетилцистеин, на ранних стадиях заболевания (**CIII**).

16. Что известно об основных резервуарах важных при МВ микроорганизмов и путях передачи бактериальных патогенов пациентам с МВ?

Во всех регионах мира для большинства пациентов с МВ невозможно установить источники заражения *P. aeruginosa*. К потенциальным резервуарам относятся некоторые естественные условия окружающей среды, другие инфицированные пациенты с МВ и зараженные помещения стационаров (**AII**). Степень важности этих резервуаров варьирует в зависимости от центра МВ. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют, что каждый из этих резервуаров может служить источником связанных с МВ патогенов, которые могут передаваться одним или несколькими путями. Следовательно, пути передачи инфекции являются достаточно сложными, как показано в таблице 8 (**AII**).

17. Как получают доказательства путей передачи инфекции?

Доказательства путей передачи инфекции получают в микробиологических исследованиях и проспективных исследованиях, а также при определении генотипов в изолятах от пациентов с МВ и из предполагаемых резервуаров (**AI**). Данные по определению генотипа оцениваются в совокупности с эпидемиологическими данными, которые могут быть получены в результате исследований с контрольными случаями, и влиянием специфических процедур инфекционного контроля (**AI**).

18. Возможна ли перекрестная инфекция у пациентов с МВ?

Да, получены убедительные доказательства перекрестного инфицирования *B. ceratia*-комплексом и некоторыми штаммами *P. aeruginosa* между пациентами с МВ, которое происходит прямым или косвенным путем (**AI**). Данные по перекрестному инфицированию другими связанными с МВ патогенами ограничены или вовсе отсутствуют (**AII**).

19. Как предотвратить перекрестную инфекцию?

Доказано, что перекрестную инфекцию можно предотвратить путем той или иной степени изоляции, как внутри, так и вне стационаров, как показано в таблице 8 (**AII**). В разных центрах могут использоваться различные подходы к изоляции, однако определенные минимальные стандарты, основанные на адекватных микробиологических исследованиях, должны внедряться в каждом центре МВ с целью предотвращения передачи инфекции неинфицированным пациентам от больных, инфицированных потенциально контагиозными микроорганизмами (**AII**). Изоляции sibсов друг от друга не рекомендуется, так как это приведет к серьезным нарушениям в семейной жизни (**AIII**). Риск перекрестной инфекции также может существенно снижаться при использовании адекватных средств гигиены, как показано в таблице 7 (**AIII**). Требования гигиены относятся к внутренней среде стационара, медицинскому персоналу стационара, пациентам и их родственникам. Обязательным условием успешной профилактики перекрестной инфекции является обучение персонала, пациентов и их родственников вопросам изоляции и гигиены (**AIII**). Редукции риска перекрестной инфекции также способствуют методы, направленные на снижение распространенности инфекции (**AII**).

20. Целесообразна ли физиотерапия грудной клетки в качестве составной части мероприятий, направленных на предотвращение снижения функции легких?

Физиотерапия грудной клетки показана всем пациентам с МВ сразу после установления диагноза, так как является главным физическим методом компенсации нарушений мукоцилиарного клиренса, способствуя удалению вязкого и воспалительного материала из дыхательных путей пациентов с МВ (**BII**). Рекомендуется индивидуальный подход к физиотерапии грудной клетки, как в разных возрастных группах, так и для отдельных пациентов (**AII**).

Таблица 1. Селективные агары для идентификации *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. ceracia*-комплекса и атипичных микобактерий

Микроорганизм	Рекомендуемая среда или обработка*
<i>S. aureus</i>	Агар соли маннитола
<i>H. influenzae</i>	Columbia/колистин-nalidixic-агар Шоколадный агар (с добавлением или без 300 мг/л бацитрацина), созданный в анаэробных условиях
<i>P. aeruginosa</i>	MacConkey-агар, Difco <i>Pseudomonas Isolation</i> -агар
<i>B. ceracia</i> -комплекс	BCSA, Mast <i>ceracia</i> -агар
<i>S. maltophilia</i>	MacConkey-агар, синергично ингибирующий бета-лактамазы азтреонамом и клавулановой кислотой
<i>A. xylosoxidans</i>	MacConkey-агар
Mycobacterial species other than tuberculosis (MOTT)	Первоначальная деконтаминация 0,25% N-acetyl-L-cysteine и 1% NaOH, с последующим использованием 5% oxalic acid, выращивание на Löwenstein-Jensen-среде
<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i> и другие грибы хорошо растут на кровяных лошадиных агарах или Sabouraud-агаре, селективном для грибов
Другие грампозитивные	Лошадиный или овечий кровяной агар, в который может быть добавлен неомицин или гентамицин (селективный стрептококковый агар)
Другие грамотрицательные	MacConkey-агар

Для рутинного культивирования: лошадиный кровяной агар, шоколадный агар, MacConkey-агар, агар соли маннитола, PC-агар и Sabouraud-агар. Если в микроскоп видны кислотосвязанные бактерии (*acid fast bacilli*): деконтаминация и Löwenstein-Jensen-агар.

* Определение некоторых патогенов может потребовать дополнительной инкубации длительностью до 4-х дней, чтобы позволить медленно растущим колониям стать видимыми. Все среды производятся промышленным путем.

Таблица 2. Препараты и дозы, рекомендуемые для ранней терапии инфекции *P. aeruginosa* при МВ

Антибиотик	Способ применения	Доза	Число назначений в сутки
Ципрофлоксацин	внутри	20-30 мг/кг	2
Колистин	ингаляции*	2-3 миллиона U**	2-3
Тобрамицин	ингаляции*	80-300 мг***	2

* Предполагается, что ингаляционный метод эффективен и используется мундштук.

** 1 мг основы колистина = 30 000 единиц.

*** Предпочтительно незащищенный тобрамицин, например TOBI.

Таблица 3. Препараты и дозы, рекомендуемые для антистафилококковой терапии при МВ*

Антибиотик	Способ введения	Доза	Число назначений в сутки
Флуклоксациллин	внутри	100	3
Диклоксациллин	внутри, в/в	50	3-4
Фузидовая кислота	внутри, в/в	25-50	2-3
Клиндамицин	внутри, в/в	20-40	2-4
Рифампицин	внутри, в/в	15	2
Ванкомицин	в/в	40	2
Тейкопланин	в/в	10	1
Линезолид	внутри, в/в (< 5 лет)	3	
Линезолид	внутри, в/в (> 5 лет)	2	
Моксифлоксацин	внутри, в/в (взрослые)	1	

* Рекомендуется комбинированная терапия: диклоксациллин + фузидовая кислота или диклоксациллин + клиндамицин. При выявлении патогенов, плохо поддающихся терапии, таких как MRSA, можно использовать следующие комбинации: рифампицин + фузидовая кислота или рифампицин + клиндамицин. Линезолид является дорогостоящим препаратом, а опыт его клинического применения ограничен. Его также рекомендуется использовать в комбинации с другим антибиотиком в связи с риском развития резистентности. Другие препараты, перечисленные в таблице, следует использовать в комбинированной терапии MRSA. Пробеницид 15 мг/кг внутри рекомендуется для задержки почечной экскреции β -лактамов антибиотиков.

Таблица 4. Антибиотики, рекомендуемые для эрадикационной терапии *H. influenzae* у пациентов с МВ

Антибиотик	Способ введения	Доза	Число назначений в сутки
Амоксициллин	внутри	50-100	3
Пивампициллин	внутри	35	3
Амоксициллин/ клавулановая кислота	внутри	50-100 12,5-25	3
Ципрофлоксацин	внутри	20-30	2
Рифампицин*	внутри	15	2
Цефуроксим-аксетил	внутри	20-30	2
Азитромицин	внутри	10	1
Кларитромицин	внутри	15	2

Пробеницид 15 мг/кг внутри рекомендуется для задержки почечной экскреции β -лактамов антибиотиков.

* Только в комбинации с другими антибиотиками в связи с высоким риском развития резистентности.

Таблица 5. Антибиотики, рекомендуемые для терапии *V. seracía*-комплекса, *S. maltophilia* и *A. xyloxidans* у пациентов с МВ*

Антибиотик	Способ введения	Доза	Число назначений в сутки
Доксициклин	внутри	2-3	1
Сульфаметоксазол/триметоприм	внутри, в/в	50-100/10-20	2-4
Цефтазидим	в/в, ингаляции	150-200	3
Меропенем	в/в	120	3
Колистин**	в/в***	2-5	2-4
Тобрамицин	в/в***	5-10	1-2
Ципрофлоксацин	внутри, в/в	20-30	2-3
Моксифлоксацин	внутри, в/в****	5-10	1
Амоксициллин/клавулановая кислота	внутри, в/в	50-100/12,5-25	3
Азтреонам	в/в	150-250	3*****
Тикарциллин/клавулановая кислота	в/в	200-300/6-10	4-6*****
Пиперациллин/тазобактам	в/в	200-240/25-30	3-4

* Эти виды резистентны ко многим антибиотикам и быстро формируют резистентность во время антибиотикотерапии. Поэтому выбор антибиотика должен быть основан на результатах тестов на чувствительность. В большинстве случаев рекомендуется комбинированная терапия (для *V. seracía*-комплекса рекомендуется три в/в препарата). Пробеницид 15 мг/кг внутри рекомендуется для задержки почечной экскреции β -лактамовых антибиотиков.

** *V. seracía*-комплекс всегда резистентен к колистину.

*** Рекомендуемые дозы для ингаляционной терапии приведены в таблице 2.

**** Для взрослых.

***** Комбинированная терапия – азтреонам/тикарциллин/клавулановая кислота – в связи с синергизмом этих препаратов в отношении *S. maltophilia*.

Таблица 6. Методы гигиены для профилактики перекрестных инфекций у пациентов с МВ

1. Изоляция групп пациентов внутри и вне стационара
2. Внедрение мер гигиены, например:
 - гигиена рук пациентов, персонала, посетителей
 - запрет на общее использование небулайзеров, зубных щеток, посуды для питья и т.д.
 - избавление от использованных зараженных вещей
 - очистка с последующей стерилизацией или дезинфекцией высокого уровня несменного оборудования, включая небулайзеры
 - дезинфекция водопроводной воды в стационарах с помощью нагревательных приборов
 - ежедневная уборка комнаты пациента с применением дезинфицирующих мыльных средств

Таблица 7-а. Принципы изоляции групп пациентов

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. ceratia</i> - комплекс	MRSA	<i>S. maltophilia</i>	<i>A. xylosoxidans</i>	МОТТ*
Формирование групп	+	+	+	-	-	-
Число групп	4**	n***	1			
Универсальные гигиенические предосторожности	+	+	+	+	+	+
Палаты	+	+	+	-	-	-
Амбулаторная клиника	+	+	+	-	-	-

* Микобактерии, кроме туберкулезных.

** Отсутствие *P. aeruginosa*, интермиттирующая колонизация *P. aeruginosa*, хроническая инфекция с чувствительными штаммами *P. aeruginosa*, хроническая инфекция штаммами *P. aeruginosa* с множественной резистентностью.

*** Каждый пациент изолируется в одноместный бокс.

Таблица 7-б. Практические аспекты группирования пациентов с и без *P. aeruginosa* и *B. ceratia*-комплекса

Отделения	№ 1	№ 2	№ 3: одноместные боксы
Без <i>P. aeruginosa</i> / <i>B. ceratia</i>	+		
Интермиттирующая <i>P. aeruginosa</i>	+		
Хроническая <i>P. aeruginosa</i> , чувствительная к антибиотикам	(+)*		+
Хроническая <i>P. aeruginosa</i> , мультирезистентная	+	+	
Интермиттирующая/хроническая <i>B. ceratia</i>			+

Амбулаторная клиника	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница
Без <i>P. aeruginosa</i> / <i>B. ceratia</i>	+	+	+		
Интермиттирующая <i>P. aeruginosa</i>	+	+	+		
Хроническая <i>P. aeruginosa</i> , чувствительная	+				+
Хроническая <i>P. aeruginosa</i> , мультирезистентная				+	

Интермиттирующая/хроническая *B. ceratia*: изолированная палата с отдельной комнатой ожидания и отдельным входом – очищается после каждого пациента.

* Пациенты без *P. aeruginosa* могут госпитализироваться в отделение № 1 одновременно с пациентами с интермиттирующей *P. aeruginosa*, если последние получают длительную анти-*P. aeruginosa*-терапию (обычно ингаляционный колистин и цiproфлоксацин или ингаляционный тобрамицин), но не должны находиться с ними в одной палате. Пациенты с хронической *P. aeruginosa*, полностью чувствительной к антибиотикам, могут госпитализироваться в отделение № 1, если в это время там нет других пациентов с МВ. В ином случае они должны госпитализироваться в отделение № 3 (изолированные боксы).

Таблица 8. Потенциальные резервуары микробных патогенов при МВ и возможные пути передачи инфекции

Использованная вода (стоки раковин, туалетов, душевых)
Морская вода вблизи сточных вод или устьев загрязненных рек
Медицинские устройства и оборудование, содержащие воду, включая оборудование для тестирования функции легких и ингаляционной терапии
Неэффективно хлорированные плавательные бассейны и водные аттракционы
Увлажнители воздуха
Трубки стоматологического оборудования
Инфицированные пациенты
Зараженные здоровые лица
Почва
Растения
Плоды

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

1. Распыленные в аэрозоле бактерии колонизируют дыхательные пути напрямую – при аспирации либо опосредованно – через заражение рук. *Примечание:* необходимым условием являются близкий контакт (в пределах 1 м), короткоживущие бактерии в аэрозолях и на руках, высокие концентрации бактерий в источниках окружающей среды.
2. Употребление зараженной пищи сопровождается колонизацией дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.
3. Прямой контакт с зараженными здоровыми субъектами или инфицированными пациентами. *Примечание:* увеличение длительности или близости контакта связано с повышением риска передачи инфекции. Мокрота способствует более продолжительному выживанию бактерий.
4. Инфицирование или перекрестное инфицирование *P. aeruginosa* или *B. cepacia*-комплексом может происходить в стационаре или вне стационара, т.е. дома, в школе, во время путешествий, в ресторанах, в общественных местах, в летних лагерях отдыха или других местах скопления людей.

Таблица 9. Определения категорий, отражающих уровень научной обоснованности рекомендаций для применения или против применения*

Категория	Определение
A	Убедительные доказательства обоснованности рекомендаций для применения
B	Умеренные доказательства обоснованности рекомендаций для применения
C	Слабые доказательства обоснованности рекомендаций для применения или против применения
D	Умеренные доказательства обоснованности рекомендаций против применения
E	Убедительные доказательства обоснованности рекомендаций против применения

Таблица 10. Категории, отражающие качество доказательств обоснованности рекомендаций*

Степень	Определение
I	Доказательства, полученные как минимум в одном адекватно рандомизированном контролируемом исследовании
II	Доказательства, полученные как минимум в одном методологически адекватном клиническом исследовании без рандомизации, в когортных исследованиях или в аналитических исследованиях с контрольными случаями (предпочтительно выполненных на базе более чем одного центра), в исследованиях с множественными временными сериями или на основании значительных результатов неконтролируемых экспериментов
III	Доказательства, основанные на мнении авторитетных экспертов, клиническом опыте, результатах описательных исследований или отчетах экспертных комитетов

* Из [316].