

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	2
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	2
ЭТИОЛОГИЯ.....	2
ПАТОГЕНЕЗ.....	2
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	3-4
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	4-5
ДИАГНОСТИКА.....	5-7
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ.....	7
ЛЕЧЕНИЕ.....	7-23
ПРОФИЛАКТИКА.....	23
ПРОГНОЗ.....	23

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кистозный фиброз (Муковисцидоз - МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем.

Код по МКБ-10

E84 Кистозный фиброз.

E84.0 Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями.

E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями.

E84.9 Кистозный фиброз неуточнённый.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБУ Медико-генетического научного центра 1:10000 новорожденных.

ЭТИОЛОГИЯ

Ген МВ был изолирован в 1989 г., он расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. На сегодняшний день выделено около 2 000 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ. Среди них, согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (52,79%), CFTRdele (2,3-6,32%), E92K(2,65%), 2184insA (2,02%), 3849+10kbC>T (1,65%), 2143delT (1,65%), G542X (1,33%), N1303K (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%).

ПАТОГЕНЕЗ

МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл 2).

Таблица 2.
Патогенез МВ

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаз, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гипертрофия, печеночная недостаточность
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95%). Среди других причин в экономически развитых странах выделяют: осложнения при трансплантации органов – 12%; заболевания печени и печеночная недостаточность - 2,3% случаев; травмы – 2,1%; суицид – 0,8%; другие – 1,3%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI);
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS);
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АВРА);
- диссеминированные бронхоэктазы;
- диффузный панбронхиолит;
- склерозирующий холангит;

Характеристики бронхолегочных изменений					
Формы болезни	Фазы и активность процесса	Угнетенность	Угнетенность	Угнетенность	Угнетенность
1. Местная (легочная) инфекция 2. Легочная инфекция 3. Инфекция	1. Ремиссия	1. Бронхит острый, рецидивирующий, хронический	1. Бронхит острый, рецидивирующий, хронический	1. Бронхит острый, рецидивирующий, хронический	1. Бронхит острый, рецидивирующий, хронический
	2. Активность средняя, высокая	2. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	2. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	2. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	2. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая
	3. Сбывание бронхит, пневмония	3. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	3. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	3. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая	3. Пневмония интерстициальная, рецидивирующая

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства пациентов первые симптомы МБ выявлялись уже на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего развития заболевания - вплоть до зрелого возраста.

Наличие у больного симптомов, указанных в таблице 5, требует проведения дифференциального диагноза МБ. Необходимо учитывать, что перечень симптомов, представленные в таблице 2, составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп больных МБ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста (табл. 4).

Таблица
Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МБ

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха Соленый вкус кожи Тепловый удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипонатриемия Наличие семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибкоз со сходными клиническими проявлениями Гипонатриемия / отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с или без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте

	Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonasaeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной кишечной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной кишечной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола Снижение фертильности у лиц женского пола

Для МВ свойственно прогрессирующее течение, частые обострения, обусловленные активностью инфекционных агентов: *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами наличия мутации гена МВТР, такими как: выявление мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного.

Классический метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959г.) является «золотым стандартом диагностики», проводится троекратно. Пограничные значения хлора 40-59 ммоль/л, патология 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг).

Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов позволяет получить результат электролитов в течение 30 минут, с минимальной навеской в 3-10 мкг.

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель: выше 80 ммоль/л; пограничным значением: 50-80 ммоль/л; нормальным – до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

В качестве дополнительного теста может быть проведено исследование разности назальных потенциалов. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5mV до -40 mV; у больных муковисцидозом эти пределы составляют от -40 mV до -90 mV

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда:

- у обследуемого выявлена мутация гена МВТР и/или положительные результаты потовой пробы, а у родных братьев или сестер обследуемого подтвержден диагноз МВ;
- мутация гена МВТР и/или
- положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного.

Диагностические критерии МВ

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала

В настоящее время существует несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты. В случае доступности скрининга новорожденных и методики измерения разности назальных потенциалов актуальна схема, представленная в таблице 5. Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца.

Характерные клинические проявления МВ (патология органов дыхания и придаточных пазух носа, желудочно-кишечные нарушения и нарушения питания, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)	Плюс	Положительный потовый тест
МВ у сибсов		Положительная разность назальных потенциалов
Положительный неонатальный скрининг		Две значимые мутации в гене МВТР

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков, представленных в таблице 6. Данные критерии разработаны группой европейских экспертов [SmithA.R., 2014].

Таблица 6.

Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года

Положительная потовая проба и/или Две мутации МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
и
Неонатальная гипертрипсиногенемия или Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

Скрининг

Проводится у всех новорожденных. На первом этапе в высушенном пятне крови

оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене МВТР. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными, и больной направляется в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение для данной категории пациентов) верификации диагноза. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Позитивный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга, и больные направляются в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение).

Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа:

- ИРТ,
- повторный ИРТ,
- потовый тест и
- ДНК-диагностику,

при этом только первые три являются обязательными.

1 этап	На 3-4 день у доношенного (на 7-8 –й – у недоношенного) новорожденного – определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови
2 этап	При положительном результате (более 70 нг/мл) на 21-28-й день повторный тест на ИРТ
3 этап	При положительном результате (более 40 нг/мл) – потовая проба
4 этап	При пограничном результате – ДНК - диагностика

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип *delF508/delF508*], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень². Отставание в физическом развитии.
2. Муковисцидоз [генотип: гетерозигота по мутации *2143delT*], лёгочно-кишечная форма, тяжёлое течение.
3. Хронический диффузный бронхит. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обеих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени.
4. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень.
5. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброзластометрии печени³). Дуоденит
6. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит антрального отдела желудка.
7. Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2 степени. Нарушение толерантности к глюкозе.
8. Гипотрофия 2 степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- Обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;
- Предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-

- воспалительного процесса в бронхолёгочной системе;
- Обеспечивать адекватный рацион и режим питания.

Обязательные составляющие лечения:

- Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- Диетотерапия;
- Муколитическая терапия;
- Антибактериальная терапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Витаминотерапия.

Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура

Кинезитерапия — один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений вязкой мокроты, блокирующих бронхи и предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний бронхолёгочной системы. Наиболее часто используют следующие методики кинезитерапии:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- контролируемое откашливание.

Кинезитерапия показана всем новорождённым и детям первых месяцев жизни, больным МВ. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- положения, в которых улучшается эвакуация слизи из лёгких;
- контактное дыхание;
- массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием;
- занятия на мяче;
- дренаж с помощью специального вибрационного жилета: у пациентов с муковисцидозом в любом возрасте (от новорожденного до взрослого).

Эффективность тех или иных методов варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:

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

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми динамическими видами спорта, связанными с длительными нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. В редких случаях тяжесть состояния больного полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями.

Страдающим МВ детям не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжёлая атлетика, футбол, хоккей и др.), поскольку длительное ограничение

физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции лёгких.

Выбор лекарственных средств: определяется индивидуально. В клинической практике применяется несколько классов муколитических препаратов:

- тиолы, ацетилцистеин (код АТХ: R05CB01) - используется ингаляционно, внутрь, в/в и ректально, выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30мг/кг/сут в 2-3 приема
- стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксол (код АТХ: R05CB) - используется внутрь 1-2мг/кг/сутки в 2-3 приема и в/в 3-5мг/кг/сутки, выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в/в введения
- дорназа альфа (код АТХ: R05CB13) - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки.
- 7% гипертонический раствор (код АТХ A12CA01)- применяется ингаляционно через небулайзер по 4,5мл х два раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей

Маннитол (в настоящее время на территории Российской Федерации для ингаляционного применения не зарегистрирован, но широко используется за рубежом) - улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного дебета мокроты, изменений ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности).

Оценка безопасности лечения: клинически (специальных процедур оценки безопасности этих лекарственных средств не существует).

Дополнительные замечания: Все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Перед сеансом кинезитерапии желательно, а при наличии бронхообструкции – обязательно, ингаляциям муколитиков должны предшествовать ингаляции бронхолитиков.

Бронхолитики

Показания:

- больные с легким течением МВ, у которых при проведении спирометрии выявлена бронхообструкция (одышка, сухие хрипы при аускультации, снижение величины ОФВ₁ менее 85% от должного значения);

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор лекарственных средств: при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначается сальбутамол (Код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию»; перед проведением кинезитерапии также назначается сальбутамол; при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика > 15%) назначается β₂-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиками (ипратропия бромид (Код АТХ: R03BB01) или пролонгированные препараты – салметерол (Код АТХ: R03AK06), формотерол (Код АТХ: R03AC13), тиотропия бромид⁴ (Код АТХ: R03BB04); у больных с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии назначаются пролонгированные теофиллины внутрь.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению.

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы бронхообструкции) и по данным спирометрии.

Оценка безопасности лечения: клинически и по результатам объективного осмотра (число сердечных сокращений, сердечный ритм).

Дополнительные замечания: при назначении бронхолитиков детям до 10 лет и

больным с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ₁ < 30% от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера или через спейсер, оснащенный лицевой маской.

Антибактериальные препараты (АБП)

Показания: все больные с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^{3-4} колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом высеве *P.aeruginosa* (плановые курсы каждые 3 месяца, не зависимо от наличия или отсутствия обострения).

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

Выбор лекарственных средств определяется: видом возбудителя, выявленного у больного; чувствительностью возбудителя (in vitro) к данному АБП; фазой заболевания (обострения – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель).

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

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы инфекционного процесса – лихорадка, хрипы в легких), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистирование, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $<10^4$ колониеобразующих единиц и т.д.).

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

Дополнительные замечания:

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

2. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

- может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (при наличии небулайзера и соответствующих навыков у больного или его близких). Если нет условий для регулярного проведения ингаляции в домашних условиях, лучше перейти к приему АБП внутрь;

⁴ Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара

- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма). У детей до 6 лет безопасность терапии оценивается, исходя из наличия симптомов бронхообструкции (появление кашля или хрипы в легких);

- перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (сальбутамол 2,5 мг через небулайзер за 15-30 минут до ингаляции антибиотика), муколитиков, а также постуральный дренаж;

- при ингаляции АБП в домашних условиях, если в одном помещении с больным проживают дети, необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для

выдыхаемого воздуха;

- при ингаляции АБП лучше применять мундштук (загубник), чем маску, за исключением детей до 3-х лет. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;

- при проведении ингаляций в условиях ЛПУ, больные, инфицированные *P. aeruginosa* и особенно *B. ceratia*, должны пользоваться индивидуальным небулайзером.

3. Применение АБП *внутри* используется для терапии обострений МВ в домашних условиях или для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*;

4. Применение АБП *внутривенно* показано:

- при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях ЛПУ);

- для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда применение АБП *внутри* оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних условиях);

- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у больных, получающих АБП *внутри* (внутривенная терапия в домашних условиях);

Таблица 8. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин+Клавулановая кислота (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CA04	40-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутри	2-3
Оксациллин Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутри	4
Доксициклин Код АТХ A01AB22	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг 1 день лечения 2,2 мг доксициклина / кг 2 раза в день, а затем 2,2 – 4,4 мг/кг в одной дозе или 1,1 – 2,2 мг/кг массы тела 2 раза в день. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутри	1-2
Цефалексин Код АТХ: J01DB01	25-50-100 мг/кг		Внутри	3-4
Цефаклор Код АТХ: J01DC04	20-40 мг/кг До 1 года 375мг 1-7 лет 500 мг >7лет 1,5 г	1.5г	Внутри	3
Цефиксим Код АТХ: J01DD08	8мг/кг 6мес-1год - 75мг 1-4 года-100мг 5-10 лет-200мг 11-12лет-300мг	400 мг	Внутри	1-2
Азитромицин Код АТХ: J01FA10	>6мес-10мг/кг в день 15-25кг-200мг 26-35кг-300мг	500 мг	Внутри	1 Курс 7-10 дней

	36-45кг-400мг			
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	15мг/кг 1-2 г-125 мг 3-6 лет-250 мг 7-9 лет-375 мг >10 лет-500 мг	1г	Внутрь	2
Джозамицин Код АТХ: J01FA07	40-50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3
Клиндамицин Код АТХ: J01FF01	20-40 мг/кг	1,8г-2,4г	Внутрь	3-4
Цефоперазон+Суль бактам Код АТХ: J01DD62	Дети от 1 мес до 12 лет - 80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций до 160 мг/кг	2-4 г (максимально 8 г)	В/в	2 (4)
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	6-10 мг/кг по триметоприму До 5мес 240 мг 6 мес-5лет-480 мг 6-12лет-480 –960 мг Старше 12 лет -1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320мг по триметоприму 1600мг по сульфометоксазо лу	Внутрь	2-3
Рифампицин Код АТХ: J04AB02	10-20 мг/кг	0,6-1,2г	внутрь	2-4
Фузидовая кислота Код АТХ J01XC01	40-60 мг/кг	2,25 г	внутрь	3
Хлорамфеникол Код АТХ J01BA01	50-100мг/кг	2-4г в	внутрь	3-4
Флуклоксациллин Код АТХ: J01CF05	100 мг/кг	4-8 г	В/в	3-4
Цефтриаксон Код АТХ: J01DD04	50-80 мг/кг	4 г	В/в В/мышечно	1-2
Цефуросим Код АТХ: J01DC02	20 -30 мг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
Цефуросим аксетил		3-9 г	В/в	3-4
Цефуросим натрия	150- 200мг/кг			

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

Одновременно назначают 2–3 противомикробных препарата из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспорины 3–4 поколения. Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

Таблица

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

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин	15-20 мг/кг	700-1000 мг	В/в	1-2
Ципрофлоксацин ⁵ Код АТХ: J01MA02	15-40 мг/кг	1,5-2,25 г	внутрь	2-3
	10 мг/кг	800 мг	В/в	2
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	150-250 мг/кг	6-9 г	В/в	2-3
Цефепим Код АТХ: J01DD08	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Пиперацillin+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270-360 мг/кг	13,5 г	В/в	3-4
Тикарциллин+Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320-400 мг/кг	9-18 г	В/в	4
Цефоперазон+Сульбактам Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг	8г	В/в	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300 мг/кг	15 г	В/в	3-4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150-250 мг/кг	8г	В/в	4
Имипенем+Циластатин Код АТХ: J01DH51	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
Меропенем Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг	3-6 г	В/в	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50 тыс-75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	В/в	3

С 2013 г. выпущена порошковая форма колистиметата натрия (в капсулах через специальный ингалятор, уровень, однако на сегодняшний день на территории Российской Федерации препарат пока не зарегистрирован.

Профилактические курсы антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* увеличивают продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов, но только при своевременной смене применяемых препаратов.

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

Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при МВ

При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *P. aeruginosa* инфекции более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла, и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной

противосинегнойной терапии (Тобрамицин в пудре и растворе) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл.10).

Таблица 10.

Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции.

Ингаляции Тобрамицина в растворе 300мг или Тобрамицина в пудре - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
раствор Колистиметата натрия 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (2С)
У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частых обострениях, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца
<u>Препараты для внутривенного введения:</u> Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин 20 мг/кг 1 раз в день или Тобрамицин 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) + Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или + Меропенем 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки
При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием Ципрофлоксацина/Офлоксацина 20-40мг/ кг /сутки внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также не прерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами Тобрамицина и Колистиметата натрия.

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *B. ceracia*

Инфицирование *B. ceracia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз. Высокая вирулентность *Burkholderia ceracia complex* требует немедленного терапевтического вмешательства. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *B. ceracia* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции

При выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса необходимо руководствоваться следующим:

1. Комбинация из трёх препаратов является более эффективной. Курс от 3 недель и более.
2. Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов.
3. Наибольшую активность *in vitro* сохраняют Цефтазидим, Пиперацillin+Тазобактам, Меропенем, Имипенем, Ко-тримоксазол и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем, Тобрамицин, Ко-тримоксазол, Пиперацillin+Тазобактам, Доксциклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «серасия syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения Ко-тримоксазола. Эффективно применение трёх-компонентной схемы в/венного введения Меропенема, Тобрамицина с Цефтазидимом в течение 2 -х недель и более (табл.11)
4. Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Ко-тримаксозолом и /или Доксциклином и /или Хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia ceracia* рекомендуется прием таблетированных форм Ко-тримоксазола.

5. Большинство микроорганизмов *Burkholderia cepacia* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия и Аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина.

6. В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение Тобрамицина, Меронема и Цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования.

Об эрадикации *Burkholderia cepacia* можно судить только через год после последнего посева при условии, как минимум, трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении больных, высевающих *Burkholderia cepacia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter xylosoxidans*

Роль *Achromobacter xylosoxidans* при МВ окончательно не определена, в связи с чем, четкой стратегии относительно сроков и объёма лечения не разработано. Повторный высев *A. xylosoxidans*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител ассоциируется с более быстрым падением лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции. К заболеванию предрасполагает иммунодефицит.

Общие правила антимикробной терапии:

1. При первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14-21 день. Назначается Колистиметат натрия на 3 месяца (внутривенная терапия и в ингаляциях), возможно, с пероральными антибиотиками. Можно использовать Амоксициллин+клавулановая кислота (или Котримоксазол) в течение 1 месяца и ингаляции Колистиметата натрия в течение 3 месяцев.

2. При хронической инфекции используется длительно ингаляции Колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции Меропенема (2-я линия).

3. *Achromobacter xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биоплёнку, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.

4. Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов.

Препараты других групп

Для терапии МВ применяется ряд препаратов других фармакологических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами ЛПУ III уровня на основании индивидуальных показаний. К этим препаратам относятся:

Системные глюкокортикоиды в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон (код АТХ: H02AB06) по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через сутки (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикоидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты.

Показания для назначения глюкокортикостероидной терапии:

- тяжелое течение, обусловленное частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;

- длительный воспалительный процесс, осложненный образованием ателектатических изменений в легких;

- выраженный и стойкий обструктивный синдром, рефрактерный к действию β_2 -агонистов.

Макролиды (кларитромицин, азитромицин) назначаются больным с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении часто развиваются серьёзные осложнения. Обсуждается возможность длительного применения при МВ НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов (2В).

Особенности терапии больных с поражением печени

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ. В последнее десятилетие для терапии больных с поражением печени применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Наряду с препаратами УДХК больные с циррозом печени должны получать лактулозу и другие ЛС в соответствии со стандартами лечения этого заболевания.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (код АТХ: А05АА02) (2С).

Показания: все больные с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени, изменениями паренхимы печени и желчных протоков по данным ультразвукового метода исследования.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

Выбор лекарственных средств: препараты, выпускаемые в виде капсул и сиропа, 20-30мг/кг в сутки.

Оценка эффективности лечения: клинически и по данным УЗИ и фиброэластографии (1 раз в 6 месяцев).

Оценка безопасности лечения: необходим периодический (1 раз в год) контроль уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы крови.

Трансплантация печени

Радикальный метод лечения, показан пациентам терминальной стадии, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания. Первая операция в РФ проведена только в 2013 г.

ДИЕТА И ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при муковисцидозе (МВ). Пациентам с МВ необходима ранняя и «агрессивная» нутритивная терапия. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела.

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$$

функцией легких и продолжительностью жизни. При ИМТ > 50 перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ₁.

Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ₁, линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхолегочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни.

Недостаточность питания

Недостаточность питания следует констатировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс (МРИ), фактическая масса / идеальная масса по

- 3-5 лет - 400 ккал,
- 6-11 лет - 600 ккал,
- старше 12 лет - 800 ккал в сутки.

Дети первого года жизни

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой **микрогранулированных панкреатических ферментных препаратов** в каждое кормление.

С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать *заместительную терапию панкреатическими ферментами*, не всегда ясен. Уровень эластазы-1 в течение первого года жизни может существенно варьировать и однократного его измерения не всегда достаточно. У пациентов с первоначальным уровнем эластазы ниже 50 мкг/г панкреатическая недостаточность сохраняется пожизненно, однако при первоначальном уровне выше 50 мкг/г у ряда пациентов к возрасту 1 года внешнесекреторная функция остается сохранной.

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (не пастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана *защитная роль естественного вскармливания*: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4 – 6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ.

При смешанном/искусственном вскармливании предпочтительны высококалорийные смеси, имеющие в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей. У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для искусственного/смешанного вскармливания детей с МВ **не рекомендуется** использовать заменители с низким (1,1 – 1,3 г/100 мл) содержанием белка. При недостаточных темпах прибавки в весе могут быть рекомендованы смеси, содержащие в составе липидного компонента среднецепочечные триглицериды. При гипотрофии назначают смеси на основе гидролизатов белка с включением СЦТ не менее 50% жирового компонента.

Детям, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков, целесообразно ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления.

Прикорм обычно вводится в 4–5 мес., а некоторым детям раньше при низкой прибавке в массе (таблица 14). Первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5-5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-

минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса. Возможно введение мясного пюре в качестве *первого* прикорма детям на естественном вскармливании, как хороший источник железа и цинка.

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

Таблица 14.

Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

Продукты и блюда	Возраст (мес.)
Фруктовое пюре	6
Творог	4 – 4,5
Желток	5
Пюре овощное	4,5 – 5
Масло растительное	4,5 – 5
Каша	4 (на грудном молоке, молочной смеси или гидролизате белка)
Масло сливочное	4
Пюре мясное	5 – 5,5
Молоко	8 – 9 (для приготовления блюд)
Кефир, йогурт	8 – 9
Сухари, хлеб	7 – 8 (пшеничный, высшего сорта)

Питание дошкольников и школьников

Основной принцип - «активный» подход к питанию ребенка в любом возрасте:

- Питание ребенка должно быть *регулярным* (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): 3 *основных* приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 *дополнительных перекуса* (2-й завтрак, полдник, на ночь);

- Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;

- Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) *обязательны*; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При бронхо-легочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания.

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является:

- любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста;
- фактическая масса тела ниже 25 перцентиля.

К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 мес, от 100 до 150 ккал/100мл - для детей 1 – 6 лет; от 150 до 200 ккал /100мл – для детей старше 7 лет и взрослых.

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту формируют фиброз и

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

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

Важно дополнительное подсаливание пищи и обогащение ее ПНЖК, кальцием, пробиотиками. Рекомендуется использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и др. лососевые, икру 3- 4 раза в неделю в качестве закуски.

Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза. Обязательны для ежедневного употребления, как основной источник кальция и высококачественного белка - необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий) – йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п.

Таблица 15

Минимальные суточные потребности в натрии, хлоре и калии у детей с МВ

Возраст	Натрий (мг)	Хлор (мг)	Калий (мг)
Младше 1 года	120-200	180-300	500-700
Старше 1 года	225-500	350-750	1000-2000

Больным МВ рекомендуется дополнительное введение кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым.

Витамины

Последствием мальабсорбции жира у больных МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровня в сыворотке крови.

Низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех больных, несмотря на адекватную заместительную терапию. Показано, что умеренно повышенные уровни ретинола (до 110 мг/дл) в сыворотке крови положительно

коррелируют с ОФВ₁ (ОФВ₁ > 80% у 90% из таких пациентов), независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности. У нелеченых больных МВ геморрагический синдром может манифестировать витамин-К недостаточностью. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии или с сопутствующим поражением печени также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К.

У больных МВ хорошо известно о недостаточности витамина Д и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов А и Д нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина В₁₂ случаях резекции подвздошной кишки.

Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ

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

1. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через перкутанную гастростому. С помощью ночной гипералиментации, при адекватном контроле панкреатическими заменителями, можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности.

2. Парентеральное питание

- Полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
 - состояния после операции на кишечнике;
 - синдром короткой кишки;
 - острый панкреатит.
- Частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
 - жировые эмульсии;
 - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.

Показания к применению «агрессивных» методов нутритивной поддержки

- отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев;
- фактическая масса тела ниже 3 перцентиля;
- фактическая масса тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями.

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

Показано, что только применение энтерального зондового питания достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса больных МВ.

Гормон роста и стимуляторы аппетита

В настоящее время достаточных доказательных данных для рекомендации препаратов данных групп, а также самих лекарственных средств с зарегистрированными показаниями для детей нет.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МВ

Больные МВ должны находиться на активном диспансерном наблюдении. По достижении возраста 1 года больных МВ необходимо обследовать 1 раз в 3 мес., что позволяет следить за динамикой заболевания (табл. 18) и своевременно корректировать терапию.

Таблица 18. Перечень лабораторных и инструментальных исследований, осуществляемых при амбулаторном осмотре.

Исследования, которые необходимо проводить при каждом приёме пациента (1 раз в 3 мес.)	Обязательное ежегодное обследование
Антропометрия (рост, масса тела, дефицит массы тела)	Биохимическое исследование крови (активность печёночных ферментов, соотношение белковых фракций, электролитный состав, концентрация глюкозы)
Общий анализ мочи	Компьютерная томография органов грудной клетки
Копрологическое исследование	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
Клинический анализ крови*	ЭКГ
Бактериологическое исследование мокроты (при невозможности собрать мокроту — мазка с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность	Фиброзофагогастродуоденоскопия

Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, а также медицинских сестер, диетологов, кинезитерапевтов, психологов и социальных работников. В условиях регионального центра МВ рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными, с госпитализацией в специализированную клинику (отделение пульмонологии многопрофильных учреждений) в случае развития инфекционных или других осложнений заболевания.

Перевод пациента во взрослый центр МВ должен быть завершён к 18 годам. С 16 до 18 лет - переходный период. Длительность пребывания в круглосуточном/дневном стационаре составляет в среднем 14-21 день в зависимости от тяжести течения заболевания и сопутствующих осложнений. Пациентов необходимо обследовать каждые 1-3 месяца. Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться еще чаще (ежемесячно), тогда как пациенты с легким или атипичным течением МВ могут наблюдаться реже (каждые 3-6 мес.).

При отсутствии медицинских показаний к госпитализации больные направляются на амбулаторно-поликлиническое долечивание у врача-педиатра и пульмонолога.

Больные с бронхо-легочными заболеваниями получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи – терапевтическую, педиатрическую помощь;
- в рамках специализированной медицинской помощи – пульмонологическую медицинскую помощь.

Врачи-пульмонологи оказывают медицинскую помощь больным с МВ на основе взаимодействия с врачами других специальностей.

Оказание медицинской помощи больным с МВ в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях осуществляется участковым врачом-педиатром, в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи с учетом рекомендаций врачей-пульмологов.

При направлении к врачу-пульмонологу врачами-педиатрами участковыми и врачами других специальностей предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с

указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся данных лабораторных и функциональных исследований.

При невозможности оказания медицинской помощи в кабинете врача-пульмонолога больные направляются в отделение пульмонологии для выработки тактики ведения и проведения необходимого специализированного лечения.

Больные с МВ, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной медико-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в терапевтические и педиатрические отделения медицинских организаций врачами скорой медицинской помощи, врачами-педиатрами участковыми и врачами-пульмонологами амбулаторно-поликлинических учреждений.

Больные с бронхо-легочными заболеваниями по медицинским показаниям, нуждающихся в оказании специализированной пульмонологической стационарной помощи, направляются в отделения пульмонологии детских медицинских организаций врачом-пульмонологом, врачом скорой медицинской помощи.

При неэффективности лечения больные с бронхо-легочными заболеваниями по медицинским показаниям переводятся из терапевтических и педиатрических отделений в отделение пульмонологии детских медицинских организаций.

ПРОФИЛАКТИКА

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

- 1) дородовая диагностика и
- 2) неонатальная диагностика МВ.

ПРОГНОЗ

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