

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил: к.м.н., доц., Фалалеева С.О.

Реферат
На тему: «Муковисцидоз»

Выполнила:
врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2021 г

Введение

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, наиболее распространенное в популяции европеоидов, без адекватного лечения резко сокращающее продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов. Клинически МВ проявляется поражением дыхательной системы, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гепатобилиарными осложнениями, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, а также снижением репродуктивной функции. Прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется самое пристальное внимание.

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. Общее число больных МВ в мире приблизительно 80000, из них в США – 28000, в Великобритании – 9500, во Франции – 5900, в Австралии – 3200, в Ирландии – 1100, в Канаде – 4000, в России – 2800. В Москве медиана выживаемости составляет 39,5 лет.

Этиология и патогенез

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%).

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.

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.

Классификация, принятая ВОЗ, Международной Ассоциацией Муковисцидоза, Европейской Ассоциацией Муковисцидоза:

Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания¹).

Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания¹).

Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз.
Заболевания, ассоциированные с геном CFTR(МВТР)

- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы

Клиническая классификация муковисцидоза

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения						
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН								
<p>Классический муковисцидоз I</p> <p>Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8)</p> <p>Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)</p>	<p>Хронический обструктивный бронхит</p> <p>Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации</p> <p>Пневмофиброз</p>	<p>Вне обострения</p> <p>Обострение</p> <p>Тип обострения:</p> <p>Обострение хронического бронхита</p> <p>Пневмония (с указанием локализации)</p> <p>Смешанный тип</p>	<p>I. ст. II. ст. III. ст</p>	<p>Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит</p> <p>Синдром псевдо-Баргтера</p> <p>Азооспермия</p> <p>Рецидивирующий панкреатит</p>	<p>Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки</p> <p>Цирроз печени (без и с портальной гипертензией)</p> <p>ЖКБ Отставание в физическом развитии.</p> <p>Белковоэнергетическая недостаточность</p> <p>Нарушение толерантности к углеводам</p> <p>Муковисцидозассоциированный сахарный диабет</p> <p>Снижение минеральной плотности костной ткани</p> <p>Вторичный остеопороз</p> <p>Амилоидоз почек</p> <p>Сиалоаденит</p> <p>Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)</p>						
						Генотип (мутации гена CFTR (МВТР))					Согласно базе данных CFTR2.org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB http://seqdb.med-gen.ru/)
						Микробиологический статус (указывается дата первичного посева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)					Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>V. serratia complex</i> Другие инфекции. Микробные ассоциации
<p>Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз – E84.9.</p> <p>Заболевания, ассоциированные с геном CFTR (МВТР): – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы</p>											

Клиническая картина

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

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 Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипoeлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие sibсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия / 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 Гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени

Школьный	<p>Хронические респираторные симптомы неясной этиологии</p> <p><i>Pseudomonasaeruginosa</i> в мокроте</p> <p>Хронический синусит</p> <p>Назальный полипоз</p> <p>Бронхоэктазы</p> <p>Симптом «барабанных палочек»</p> <p>Хроническая диарея</p> <p>Синдром дистальной интестинальной обструкции</p> <p>Панкреатит</p> <p>Выпадение прямой кишки</p> <p>Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами</p> <p>Гепатомегалия</p> <p>Заболевание печени неясной этиологии</p>
Подростки и взрослые	<p>Гнойное заболевание легких неясной этиологии</p> <p>Симптом «барабанных палочек»</p> <p>Панкреатит</p> <p>Синдром дистальной интестинальной обструкции</p> <p>Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами</p> <p>Признаки цирроза печени и портальной гипертензии</p> <p>Отставание в росте</p> <p>Задержка полового развития</p> <p>Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола</p> <p>Снижение фертильности у лиц женского пола</p>

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*).

Клинические проявления, характерные для муковисцидоза

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p>Со стороны системы пищеварения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность 	<p>Со стороны системы пищеварения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • Синдром дистальной интестинальной обструкции • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • ЖКБ у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит
<p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>Ps. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>V. Serratia</i> • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит 	<p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>s. aeruginosa</i>, <i>A. xilosoxidans</i>, <i>H. Influenzae</i> • Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости • Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита • Хронический и/или продуктивный кашель • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
<p>Другое:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром электролитных нарушений • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков 	<p>Другое:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте

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 трехкратно. Норма – до 30 ммоль/л, пограничные значения 30-59 ммоль/л, положительный результат - 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1,2,4,31,]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

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.

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.

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена МВТР (CFTR) (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза) по показаниям:

- 1) Новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом
- 2) Людям с пограничными значениями потовой пробы
- 3) Пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ
- 4) При CFTR-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие

семьявыносящего протока/обструктивная азооспермия)

- 5) Родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию)
- 6) Женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом
- 7) Плод на 10-12-й неделе при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании
- 8) Донорам гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации
- 9) Супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО-ПГТ МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений)

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. 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)	Положительный потовый тест
МВ у сибсов	Положительная разность назальных потенциалов
Положительный неонатальный скрининг	Две значимые мутации в гене МВТР

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.

Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

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

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

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).

Муколитическая терапия

- Рекомендовано всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации. Предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически - оценка суточного количества мокроты, изменений ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности.

В клинической практике для муколитической терапии используются:

дорназа альфа - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и является базисной муколитической терапией, обеспечивает эффект в течение суток. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы- 5 мг в сутки (по 2,5 мг x 2 р/дн через небулайзер); хронический полипозный синусит - 5 мг в сутки (2,5 мг – через небулайзер, 2,5 мг - с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1.25мг=1.25мл в каждый носовой ход).

7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. Также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста.

Маннитол в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи. Маннитол применяется в дозе 400 мг дважды в день через специальный ингалятор. Перед назначением маннитола пациент должен пройти тест на бронхиальную гиперреактивность при назначении начальной дозы в соответствии с инструкцией к препарату. Противопоказан детям до 6 лет. Повышает комплаентность подростков.

Маннитол и 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом являются муколитиками быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа.

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);

При возникновении затрудненного дыхания и одышки назначается сальбутамол в режиме «по требованию»; перед проведением кинезитерапии также назначается сальбутамол ; при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ1 после ингаляции бронхолитика > 15%) назначается β 2-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиками (ипратропия бромид или пролонгированные препараты – салметерол, формотерол , тиотропия бромид; у больных с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии назначаются пролонгированные теофиллины внутрь.

Антибактериальные препараты (АБП)

Все больные с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^5 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом высева *P.aeruginosa* (плановые курсы каждые 3 месяца, не зависимо от наличия или отсутствия обострения).

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;

- 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;

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

Применение АБП внутривенно показано: - при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях ЛПУ); - для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда применение АБП внутрь оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних

условиях);

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

- **Таблица.** Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/ бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (противопоказан детям до 2 лет)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8 г	В/в	3-4
Оксациллин**	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
	200-300 мг/кг	4-12 г	В/в	4-6
Цефалексин** (капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 7 лет)	25-50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь	3-4
Цефазолин**	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Цефуросим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки –противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
	150-200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Азитромицин** (таблетки 125 мг – противопоказаны до 3 лет, суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 мес.)	>6 мес.-10 мг/кг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин** (таблетки – противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин** (противопоказание - при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3

Клиндамицин** (р-р для в/в и в/м введенияпротивопоказан детям до 3лет, капсулы противопоказаны детям до8 лет с массой тела до 25кг)	20-40 мг/кг	1,8-2,4г	Внутрь	3-4
	Детям старше 3хлет 40мг/кг	2,4-2,7 г	В/в	3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг впервый день лечения 4 мг/кг, впоследствии дни - 2-4 мг/кг. Детям с массойтела более 45 кг - как взрослые м	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Сульфаметоксазол+Триметоприм** (противопоказан детям до3 лет)	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь	2-3
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	500мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляции	2

Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве измокроты/бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин**	40-60 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (противопоказан детям до 2 лет)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
Цефуроксим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
	150- 200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефиксим (Противопоказан у детей до 3 лет и при массе тела до 25 кг)	8мг/кг	400 мг	Внутрь	1-2
Цефотаксим**	100-150 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Название препарата	Доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Рифампицин** (в монотерапии не назначают) (противопоказан детям до 1 года)	20 мг/кг/сут (максимально 600 мг в сутки)	600-1200 мг	Внутрь	2
Сульфаметоксазол +Триметоприм** (противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг/сут по триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь	2-3
Фузидовая кислота (противопоказана детям до 3 лет)	40-60 мг/кг #<1 года: 15мг/кг 3 раза в день #(до 3 лет) 1-4 года: 250 мг 3 раза в день 5-12 лет: 500 мг 3 разав день > 12 лет: 750 мг 3 раза	2250мг	Внутрь	3
Клиндамицин** (противопоказан детям до 3 лет)	20-40 мг/кг/сут	1,8-2,4г	Внутрь	3-4
Клиндамицин**	40мг/кг/сут	1,8-2,7г	В/в	3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни - 2-4мг/кг/сут. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг одинраз в сутки	Внутрь	1- 2

Тигециклин** (противопоказан детям до 8 лет)	В возрасте 8-11 лет -2,4 мг/кг/сут максимальная доза -100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг.	Начальная доза -200 мг, далее 100мг	В/в в течение 30- 60 мин.	2
Линезолид** (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет)	до 12 лет – 20-40 мг/кг/сут (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг	1200 мг	Внутрь, В/в	3 – до 12 лет, 2 - старше 12
Ванкомицин**	45 мг/кг/сут	2-4 гр	В/в	3-4
#Ванкомицин** (формы для инъекционного применения) ¹	4 мг/кг/сут (максимум 200 мг) 4 раза в день. Котмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл.	800 мг	Ингаляционно	3-4
Тейкопланин	>1 месяца - 10мг/кг (макс. 400 мг) вводятся 3 дозы каждые 12 часов (нагрузочная доза). Последующие 24 часа 10 мг/кг (макс. 400 мг) однократно/сут.	800 мг	В/в	1-2
Цефтаролина фосамил** (противопоказан детям до 2 мес)	2 мес-2 года 24 мг/кг. От 2-128 лет 36 мг/кг, 12-18 лет 36 мг/кг. – разовая доза (Разовая доза не должна превышать 400 мг)	600 мг	В/в	2-3

Телаванцин**	пациентам старше 18 лет	10 мг/кг	В/в (не менее 60 мин.)	1
--------------	-------------------------	----------	------------------------	---

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 цефалоспоридами 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.

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.

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
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
Препараты для внутривенного введения: 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 В. Серасіа

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, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем, Имипенем, Ко-тримоксазол и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем, Тобрамицин, Ко-тримоксазол, Пиперациллин+Тазобактам, Доксициклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «серасіа syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения Ко-тримоксазола. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы в/венного введения Меропенема, Тобрамицина с Цефтазидимом в течение 2-х недель и более
4. Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Ко-тримоксазолом и /или Доксициклином и /или Хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia serasіа* рекомендуется прием таблетированных форм Ко-тримоксазола.
5. Большинство микроорганизмов *Burkholderia serasіа* 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, Меропенема и Цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования.

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

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета

Achromobacter xylosoxidans

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 Ко- тримоксазол) 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 биопленку, 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.

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 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.

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).

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

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.

Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

- Заместительную терапию панкреатическими ферментами (Панкреатин), (в виде минимикросфер, с рН-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты с или без желатиновой капсулы) рекомендовано назначать всем пациентам, включая новорождённых с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале менее 200 мкг/г.

При проведении заместительной терапии необходимо контролировать: показатели копрограммы, в первую очередь количество нейтрального жира; частоту и характер стула; ежемесячную прибавку массы тела и динамику роста пациента.

Для восстановления адекватной ассимиляции жира следует применять высокоэффективные панкреатические ферменты в виде минимикросфер, что в большинстве случаев позволяет компенсировать стеаторею и уменьшить дефицит массы тела.

Путь введения: внутрь до и во время каждого приема пищи. Панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие минимикросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи, или принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой и может проглотить капсулу. Оценка эффективности лечения: к клиническим показателям адекватной дозировки

панкреатических ферментов следует отнести: улучшение прибавки веса детей, уменьшение объема стула, его частоты, уменьшение зловонного запаха, исчезновение болей в животе. Лабораторные показатели – уменьшение степени стеатореи.

Терапия остеопороза у пациентов с МВ.

Задачами лечения остеопороза являются предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей - обеспечение нормального роста.

Колекальциферол, в том числе, в виде капель для приема внутрь, рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D в виде приема один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(OH)D сыворотки не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Дозы колекальциферола (витамина D₃) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ (ЕД)

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза
С рождения до 12 месяцев	400–500	800–1,000	2,000
12 месяцев до 10 года	800–1,000	1,600–3,000	4,000
С 10 до 18 лет	800–2,000	1,600–6,000	10,000
более 18 лет	800–2,000	1,600–6,000	10,000

Рекомендовано терапию остеопороза при МВ проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу

ДИЕТА И ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

Энергия

Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом увеличение суточного потребления калорий до 120-150% по сравнению с нормами по возрасту, пропорциональное увеличение потребления высококачественного белка (20% от суточного калоража) и жира (35-40% от суточного калоража) с целью поддержания адекватного нутритивного статуса

Возраст	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут
		Минимальная	Максимальная
0 - 1 год	3 - 4 (до 6)	130	200
1 - 3 года	4 - 3	90 - 100	150
3 - 10 лет	3 – 2,5	70 - 80	100
11-14 лет	2,5 - 1,5	45 - 70	90

Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами:

- 1-2 года - 200 ккал,
- 3-5 лет - 400 ккал,
- 6-11 лет - 600 ккал,
- старше 12 лет - 800 ккал в сутки.

Белки

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания. Дополнительное питание назначают по 150 - 200 – 250 мл 1 – 3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом ребенка.

Жиры

Хотя количество жира в диете больных МВ не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере, количество насыщенных и транс-жиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных

изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3, содержащимся в растительных маслах без термической обработки, жире морских рыб. Улучшить жирнокислотный профиль помогает включение в рацион таких продуктов, как льняное, рапсовое, сафлоровое, подсолнечное масло, грецкие орехи, мясо тунца.

Углеводы

Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. В диету по аппетиту включают сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются, однако, в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.

Дети первого года жизни

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

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 ¼ ч. л. (1,25 г) для ребенка 6-12 месяцев.

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

- 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.

биотиками. 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.

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.

Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных МВ (рекомендуется ежегодный мониторинг)

Витамин А (ретинол)	30-72 нг/мл
Витамин Д (эргокальциферол)	30-100-150 нг/мл
Витамин Е	>0,7 мг/дл
α-токоферол/холестерин	>5,4 мг/г
Витамин К	Протромбиновое время

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.

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

Витамины	Характеристика больных	Дозы
А	Все с панкреатической недостаточностью (ПН)	4000-10000 МЕ/сут
Д	Все с ПН	400 - 2000 МЕ/сут
Е	Все: 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ/сут 50 МЕ/сут 100 МЕ/сут 100-200 МЕ/сут 200 – 400 МЕ/сут
К	Все с ПН при патологии печени	2 – 5 мг, сут 10 мг/сут
Бета-каротин	Все с ПН	0,5 – 1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут

Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ

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.

Смеси для лечебного и дополнительного питания для больных МВ различного возраста.

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна- производитель	Применение, предназначение
На основе цельных белков молока	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Пре-Нутрилак (Нутритек, Россия), Пре-Нан (Нестле, Швейцария); Пре-Нутрилон (Нутриция, Голландия), Симилак Особая Забота (Эбботт, США), Фрисо-Пре (Фрисленд, Голландия);	Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию
	Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия)	Заменитель грудного молока для детей старше 5-6 мес, получающих прикорм
	Смеси для энтерального питания для детей старше 1 года: Нутриэн Юниор (Нутритек, Россия), Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, Нутрини Дринк (Нутриция, Голландия), Клинутрен Юниор, Ресурс Юниор, (Нестле, Швейцария), ПедиаШур (Эбботт, США).	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 6-10 лет, ночная гипералиментация
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн	Энтеральное и дополнительное питание для

	Стандарт, НутриэнИммун, НутриэнПульмо, Нутриэн Остео (Нутритек, Россия), Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум, Изосурс, Импакт Орал (Нестле, Швейцария), Нутризон, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия (Нутриция, Голландия), Изокал (Мид Джонсон, США), Эншур 2 (Эббот, США) и др.	детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация
--	--	--

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 и своевременно корректировать терапию.

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 к антибиотикам*	Фиброэзофагогастроуденоскопия

Исследование ФВД*	Осмотр оториноларингологом
Определение SpO2*	Тест на толерантность к глюкозе

*Дополнительно исследование проводят при появлении признаков обострения инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе.

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 тяжёлыми формами заболевания должны наблюдаться ещё чаще (ежемесячно), тогда как пациенты с лёгким 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.

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.

Детям школьного возраста требуется проведение комплексного психолого-педагогического обследования, включающего в себя диагностику познавательной сферы (дефектологом), речевого (логопедом) и личностного развития (психологом). Т.к. в период активного формирования половой идентичности подростки испытывают болезненные переживания, вызванные не только изменениями внешности, которые свойственны всем детям этого возраста, но и наличием специфических физических отличий от сверстников и объективным проявлением болезни (деформация грудной клетки и фаланг пальцев, хронический кашель с большим количеством мокроты, отставание в физическом развитии и др.).

Критерий успешности борьбы с муковисцидозом (МВ) – заболеванием, которое ещё недавно считалось летальным – это увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Организацию медико-социальной помощи больным МВ и их семьям можно рассматривать как модель успешной борьбы с наследственной патологией, так как удалось создать систему, охватывающую основные звенья помощи при любой наследственной патологии.

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 бронхолёгочной системы быстро прогрессирует, у других динамика изменений более благоприятна. Многие пациенты доживают до взрослого и даже зрелого возраста.

Заключение

Таким образом, лечение больных МВ основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муколитических и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментотерапией и кинезитерапией. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации и генетической коррекции основного дефекта МВ.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) // Министерство здравоохранения Российской Федерации Союз Педиатров России 2020г
2. Д. Тарк, К.П. Браггер, К. Коломбо и др. Рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по диетотерапии при муковисцидозе у младенцев, детей и взрослых – С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 40 с.
3. Каширская Н. Ю., Шерман В. Д., Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Амелина Е. Л. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза // Научно-практический журнал «Пульмонология» 2016г
4. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 205 с. https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
5. Свиридова Т. В., Тимофеева А. М., Симонова О. И., Лазуренко С. Б. Психолого-педагогические аспекты в лечении детей с муковисцидозом // Журнал «Педиатрическая фармакология» том 11 №1 - 2014г
6. Кондратьева Е.И., Шерман В. Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Черняк А. В., Капранов Н. И., Никонова В.С., Шабалова Л.А. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2016, 61:6; 77-81 DOI 10.21508/1027-4065- 2016-6-77-81

