

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ (МУКОВИСЦИДОЗОМ)**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|------------------------------|----|
| МЕТОДОЛОГИЯ..... | 3 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ..... | 6 |
| Код по МКБ-10..... | 6 |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЯ..... | 6 |
| ЭТИОЛОГИЯ..... | 6 |
| ПАТОГЕНЕЗ..... | 6 |
| КЛАССИФИКАЦИЯ..... | 7 |
| КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА..... | 8 |
| ДИАГНОСТИКА..... | 10 |
| ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ..... | 11 |
| ЛЕЧЕНИЕ..... | 12 |
| ДИЕТА И ВИТАМИНОТЕРАПИЯ..... | 21 |
| ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МВ..... | 29 |
| ПРОФИЛАКТИКА..... | 31 |
| ПРОГНОЗ..... | 31 |
| ЛИТЕРАТУРА..... | 31 |

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ (МУКОВИСЦИДОЗОМ)

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Всероссийской ассоциацией для больных муковисцидозом, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г., актуализированы в 2014 г. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., проф., д.м.н. Симонова О.И., проф., к.м.н. Каширская Н.Ю., проф., д.м.н. Кондратьева Е.И., д.м.н. Рославцева Е.А., к.м.н. Горинова Ю.В., к.м.н. Красовский С.А., к.м.н. Томилова А.Ю., к.м.н. Селимзянова Л.Р.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.

Схема для оценки уровня рекомендаций

| Степень достоверности рекомендаций | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество имеющихся доказательств | Пояснения по применению рекомендаций |
|--|--|--|---|
| 1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений |
| 1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев |
| 1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества | Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества |
| 2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества | Польза сопоставима с возможными рисками и затратами | Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений. |
| 2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества | Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность. | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу | Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором. |

| | | | |
|---|--|---|---|
| | | уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | |
| 2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества | Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями. | Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени. |

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

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.

В Москве медиана выживаемости составляет 39,5 лет.

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, гиперспленизм, 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

Всемирная Организация Здравоохранения, Международная Ассоциация Муковисцидоза, Европейская Тематическая Сеть по проблемам Муковисцидоза, Европейская Ассоциация Муковисцидоза организовали совместную рабочую группу с целью разработки новой классификации.

Последняя актуальная версия для Международной классификации болезней нового пересмотра выглядит следующим образом:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI);

- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS);
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азооспермия²;
- хронический панкреатит²;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АВРА)²;
- диссеминированные бронхоэктазы²;
- диффузный панбронхиолит²;
- склерозирующий холангит¹;
- неонатальная гипертрипсиногенемия;
- по крайней мере, одна из мутаций идентифицирована.

Тем не менее, на сегодняшний день, в клинической практике используется классификация, представленная в таблице 3.

Таблица 3.
Клиническая классификация муковисцидоза

| Форма болезни | Характеристика бронхолегочных изменений | | | | | Осложнения |
|---|--|--|--|---|------------------------|--|
| | Фаза и активность процесса | Клиническая | Эндоскопическая | Функциональная: вентиляционная недостаточность | | |
| | | | | Тип | Степень | |
| 1. Смешанная (легочно-кишечная) 2. Легочная 3. Кишечная | 1. Ремиссия 2. Активность: малая, средняя, высокая 3. Обострение: бронхит, пневмония | 1. Бронхит: острый, рецидивирующий, хронический 2. Пневмония: повторная, рецидивирующая | Эндобронхит: катаральный, катарально-гнойный, гнойный Ограниченный, распространенный. | Обструктивный Рестриктивный Комбинированный | I II III | Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, легочное сердце, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное) гайморит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты меконияльного илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии |

Конечно в будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

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.

² - Дополнительно выделяют сольтеряющую форму или псевдо-синдром Барттера (гипокалий- и натриемия на фоне метаболического алкалоза), неонатальную гипертрипсиногеномию, а также различные атипичные формы заболевания.

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

Таблица 4.

Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МВ

| 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 сибсов 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 | Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonasaeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной 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 интестинальной 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 трехкратно. 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.

Таблица 5.
Диагностические критерии МВ.

| | | |
|---|-------------|--|
| 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 гипертрипсиногемия 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.

Таблица 7.

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 |

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Кистофиброз 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.

Хронический диффузный бронхит. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени.

Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень.

²Колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы; снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжёлую степень панкреатической недостаточности.

*Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброэластометрии печени³).
Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс.
Гастрит антрального отдела желудка.
Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2 степени.
Нарушение толерантности к глюкозе.
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 (2А) — 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;

³ Стадии цирроза по шкале METAVIR: F1 – фиброз только портальных трактов; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза; F4 – цирроз.

- 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 (**2С**).
- 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 (**2С**).
- дорназа альфа (*код АТХ:R05CB13*) - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты (**1А**). Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки.
- 7% гипертонический раствор (*код АТХ А12СА01*) применяется ингаляционно через небулайзер по 4,5мл x два раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей (**2В**).

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 (**1В**).

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 желателен, 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» (**2В**); перед проведением кинезитерапии также назначается сальбутамол (**2В**); при наличии

обратимой бронхообструкции (прирост уровня $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитика $> 15\%$) назначается β_2 -адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиками (ипратропия бромид (Код АТХ: R03BB01) (2С) или пролонгированные препараты – салметерол (Код АТХ: R03AK06) (2В), формотерол (Код АТХ: R03AC13) (2В), тиотропия бромид⁴ (Код АТХ: R03BB04) (2С); 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 ($ОФВ_1 < 30\%$ 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, персистенция, 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. ceracia*, 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* (2С)

| 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 | Внутрь | 3 |
| Цефиксим Код АТХ: J01DD08 | 8мг/кг 6мес-1год - 75мг 1-4 года-100мг 5-10 лет-200мг 11-12лет-300мг | 400 мг | Внутрь | 1-2 |
| Азитромицин Код АТХ: J01FA10 | >6мес-10мг/кг в день 15-25кг-200мг 26-35кг-300мг 36-45кг-400мг | 500 мг | Внутрь | 1 Курс 7-10 дней |
| 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+Сульбактам 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 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.

Таблица 9.
Антибиотики, применяемые у больных МВ, при высеве из бронхиального секрета
Pseudomonas aeruginosa

| Антибиотик | Доза в сутки для детей | Суточные дозы для взрослых | Путь введения | Число приемов в день |
|---|---|----------------------------|---------------|----------------------|
| Амикацин Код АТХ: J01GB06 | 15-20 мг/кг | 700-1000 мг | В/в | 1-2 |
| Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3мг/л | | | | |
| Гентамицин Код АТХ: J01GB03 | 10 мг/кг | 10мг\кг | В/в | 1-2 |
| Тобрамицин Код АТХ: J01GB01 | Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3-4 дозы более 10мг\л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) < 1мг\л | | | |
| Ципрофлоксацин ⁵ Код АТХ: J01MA02 | 15-40 мг/кг | 1,5-2,25 г | внутри | 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 |
| Пиперациллин+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 **1В**), 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

⁵ 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

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 (1А) |
| 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 (2С) |
| При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальная терапия 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* (2С)

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, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем, Имипенем, Ко-тримоксазол и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем, Тобрамицин, Ко-тримоксазол, Пиперациллин+Тазобактам, Доксциклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «серасиа синдром» 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 cepacia* 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 (2С).
Об эрадикации *Burkholderia cepacia* можно судить только через год после последнего высева 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* (2С)

Роль *Achromobacter xylosoxidans* при МВ окончательно не определена, в связи с чем, четкой стратегии относительно сроков и объема 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 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 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 (табл. 11).

Таблица 11.

Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

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

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 препаратом относятся:

Системные глюкокортикоиды (2С) 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 (klarитромицин, азитромицин) назначаются больным с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта (для азитромицина–**1В**).

⁶ - для *Achromobacter xylosoxidans*

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 перцентиле 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 росту и полу x 100% меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее 18,5кг/м².

Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл.12). При показателях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при > -2 – тяжелую недостаточность питания.

Таблица 12.

Диетологические рекомендации по ведению больных МВ в зависимости от физического статуса

| Возраст | < 2 лет | 2 – 18 лет |
|---|---|--|
| Нормальное состояние питания - профилактическое консультирование | МРИ = 90-110% | МРИ = 90-110% |
| После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей | Любое снижение темпов увеличения массы тела | МРИ = 85-89% или потеря массы тела в последние 4-6 месяцев наблюдения или отсутствие его нарастания через 6 месяцев наблюдения |
| Агрессивное питание: через гастростому и назогастральный зонд; парентеральное питание | Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания | МРИ<85% или падение массы тела ниже 2 перцентиля на фоне применения дополнительного энтерального питания |

Энергия

Потребность в энергии у детей с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120-200% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес, в зависимости от возраста и нутритивного статуса больного (таблица 13). Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес.

Таблица 13.

Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

| Возраст | Белок, г/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 |

Диета больных МВ должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками и калориями, без ограничений в количестве жиров (2С).

Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-200% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% белками и 45-50% - углеводами.

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

Больные МВ нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и в дополнительном поступлении его в период катаболизма при легочных обострениях. Источниками полноценного белка являются натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше года рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты не менее 500 – 800 мл в день.

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

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров больными МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO₂, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

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.

Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C₆-C₁₂) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет 40 - 70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.

При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), при выраженной степени нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ.

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.

Необходимо помнить, что у 91% больных отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения стоматолога. Ограничение лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции.

В дигестии полимеров глюкозы – мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5-8) в большей степени принимает участие глюкоамилаза и мальтаза (ферменты кишечного пристеночного пищеварения), чем панкреатическая амилаза. Мальтодекстрины имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, поэтому их использование в составе специализированных смесей для энтерального и дополнительного питания позволяет существенно увеличить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишку.

Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем ди- и моносахариды. Амилорея, также как креаторея и стеаторея, нуждается в коррекции панкреатическими заменителями. Излишки нерасщепленного крахмала, поступая в толстую кишку, гидролизуются кишечной микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию, вздутию и болям в животе.

Больным МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые растворимыми пищевыми волокнами (пектины, камеди), которые способствуют профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Однако, при сохранении диспептических явлений не рекомендуется в больших количествах пища, богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, цельнозерновой и ржаной хлеб, отруби, косточки, кожица от фруктов и овощей, сухофрукты, низкосортное мясо с большим содержанием соединительной ткани), которые увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.

Дети первого года жизни

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой **микрогранулированных панкреатических ферментных препаратов** в каждое кормление (2В).

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.

При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD) калорийность рациона и содержание жиров сохраняется повышенным.

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 (2В)

Последствием мальабсорбции жира у больных МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровня в сыворотке крови (таблица 16).

Таблица 16.
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. 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.

В таблице 17 приведены рекомендуемые дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов.

Таблица 17.
Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных МВ.

| Витамины | Характеристика больных | Дозы |
|----------|------------------------|---------------------|
| А | Все с 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 |

*ПН – панкреатическая недостаточность

**Перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие:

витамин А: 1 мг = 3333,3 МЕ

витамин Д: 1 мкг = 40 МЕ;

витамин Е: 1 мг = 1,36 МЕ

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.

В Приложении 1 перечислены продукты и смеси, которые могут быть использованы для лечебного и дополнительного питания больных муковисцидозом различного возраста, зарегистрированные и доступные на территории РФ.

Приложение 1

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 (Эббот, 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 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. | Энтеральное и дополнительное питание для 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 (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 | Фиброэзофагогастродуоденоскопия |

| | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| к антибиотикам* | |
| Исследование ФВД* | Осмотр оториноларингологом |
| Определение SpO ₂ * | Тест на толерантность к глюкозе |

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

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-пульмонологов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
- 2 P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 802–808.
3. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–689.
4. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010 ;65 (4) : 286-291.
5. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012; 67 (10) :853-859.
- 6 M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013; 12(1):29-34.
7. A. R. Smyth, S.C. Bell , S.Bojcin , M.Bryon, A. Duff, P.A. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines J Cyst Fibrosis. 2014. v.13. S23–S42.
8. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия имени Г.Н. Сперанского. 2014. т. 93. №4, стр. 107-122.
9. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibrosis. 2002 (1): 51–75.
10. D. Bilton, G.Bellon, B. Charlton, P. Cooper, K. De Boeck, P.A. Flume Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis J Cyst Fibrosis. 2013 (12): 367–376.