

Редкие болезни

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1462

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, О.И. Симонова^{1, 2}, Н.Ю. Каширская⁴,
Е.А. Рославцева¹, Ю.В. Горинова¹, С.А. Красовский⁵, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

⁵ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31

Статья поступила: 24.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Проблема своевременной диагностики и правильного ведения пациентов с муковисцидозом актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире. Несмотря на достижения современной медицинской науки, продолжается гиподиагностика этой генетической болезни, которая носит системный характер, приводит к тяжелой инвалидизации и смерти в преобладающем большинстве от легочной и сердечной недостаточности. Бремя болезни настолько тяжело, что введен скрининг среди новорожденных, который позволяет как можно раньше заподозрить и выявить болезнь и начать патогенетическое лечение с целью остановить или замедлить прогрессирование болезни. Помимо современной классификации и критериев диагностики, подробно представлены цели и компоненты лечения, требующие мультидисциплинарного подхода. Особое внимание уделено методикам кинезитерапии, применению антибактериальных средств, ферментозаместительной терапии, во многом определяющим прогноз болезни.

Ключевые слова: муковисцидоз, диагностика, патогенез, классификация, лечение, кинезитерапия, ферментозаместительная терапия, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А., Горинова Ю.В., Красовский С.А., Селимзянова Л.Р. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 589–604. doi: 10.15690/pf.v12i5.1462)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

КОД ПО МКБ-10

E84 Кистозный фиброз.

E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями.

E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.

A.A. Baranov^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, O.I. Simonova^{1, 2}, N.Y. Kashirskaya⁴, E.A. Roslavtseva¹,
Y.V. Gorinova¹, S.A. Krasovskiy⁵, L.R. Selimzyanova^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Research Institution «Medical/Genetic Scientific Center», Moscow, Russian Federation

⁵ Federal State Institution «Research Institute of Pulmonology» of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis

The issue of contemporary diagnosis and correct management of patients with cystic fibrosis is relevant not only for Russia, but for the entire world. Despite achievements of the contemporary medical science, underdiagnosis of this systemic genetic disorder leading to severe incapacitation and death of pulmonary and heart failure in the vast majority of cases is still observed. The burden induced by this disease is so severe that neonatal screening has been introduced to suspect and detect disease and start pathogenetic treatment capable of stopping or slowing progression of the disease as soon as possible. Apart from the contemporary classification and diagnostic criteria, the article presents treatment goals and components requiring a multidisciplinary approach in detail. Specific attention is given to methods of kinesitherapy, use of antibacterial drugs and enzyme replacement therapy, which primarily determine prognosis of the disease.

Key words: cystic fibrosis, diagnosis, pathogenesis, classification, treatment, kinesitherapy, enzyme replacement therapy, children.

(For citation: A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, O. I. Simonova, N. Y. Kashirskaya, E. A. Roslavtseva, Y. V. Gorinova, S. A. Krasovskiy, L. R. Selimzyanova. Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 589–604. doi: 10.15690/pf.v12i5.1462)

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями.
E84.9 Кистозный фиброз неуточненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ среди представителей европеоидной расы колеблется от 1:600 до 1:17 000 новорожденных. В Российской Федерации (РФ), по данным ФГБУ «Медико-генетический научный центр», частота муковисцидоза составляет 1:10 000 новорожденных.

В Москве медиана выживаемости достигает 39,5 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

Ген муковисцидоза был изолирован в 1989 г.: он расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Ген контролирует структуру и функцию белка, названного трансмембранным регулятором МВ (МВТР). На сегодняшний день выделено более 2000 мутаций гена МВТР, ответственных за развитие симптомов МВ. Согласно данным Российского национального регистра, наиболее часто встречаются следующие из них:

- 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), и 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. 1).

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95%). Среди других причин в экономически развитых

Таблица 1. Патогенез муковисцидоза

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <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 (внутренняя и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция	Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей — отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе
Печень	Холестаз, холелитиаз	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость, мекониевый илеус
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

Таблица 2. Клиническая классификация муковисцидоза

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

странах выделяют осложнения при трансплантации органов (12%), заболевания печени и печеночную недостаточность (2,3%), 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.

В современной клинической практике используют классификацию, представленную в табл. 2. Несомненно, 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. Наличие у больного ряда симптомов требует проведения дифференциального диагноза с МВ (табл. 3). Необходимо учитывать, что перечни симптомов составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп больных МВ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста.

ДИАГНОСТИКА

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

Метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия). Классический метод пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959) — «золотой стандарт» диагностики, проводится трижды. Пограничные значения хлора — 40–59 ммоль/л, патология — ≥ 60 ммоль/л (при навеске пота не менее 100 мг).

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

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

Исследование разности назальных потенциалов используется в качестве дополнительного теста. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 до -40 mV, у больных муковисцидозом составляют от -40 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 его родных братьев или сестер подтвержден диагноз МВ;
- мутация гена *МВТР* и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного.

Диагностические критерии муковисцидоза

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является нали-

Таблица 3. Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с муковисцидозом

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 гипозлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия/отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с/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 Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>P. aeruginosa</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

чие характерного клинического синдрома + 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 табл. 4.

Таблица 4. Диагностические критерии муковисцидоза

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

Таблица 5. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами-2014 [по Smyth A.R., 2014]

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

Таблица 6. Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

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

Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца.

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков (табл. 5), разработанная группой европейских экспертов (Smyth A. R., 2014).

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) для 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 (табл. 6):

- 1) ИРТ;
- 2) повторный ИРТ;
- 3) потовый тест;
- 4) ДНК-диагностику, при этом только первые три являются обязательными.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

1. Кистозный фиброз поджелудочной железы (код по МКБ-10 E84.0 и E84.1) [генотип: delF508/delF508], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность, 2-я степень. Хроническая панкреатическая недостаточность, легкая степень¹. Отставание в физическом развитии.
2. Муковисцидоз (код по МКБ-10 E84.0 и E84.1) [генотип: гетерозигота по мутации 2143delT], легочно-кишечная форма, тяжелое течение.
3. Хронический диффузный бронхит. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени.
4. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень.
5. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR — по данным фиброэластометрии печени²).
6. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит антрального отдела желудка.
7. Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2-й степени.
8. Нарушение толерантности к глюкозе.
9. Гипотрофия 2-й степени.

¹ Колебания 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 выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

² 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.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- обеспечить максимально высокое качество жизни пациента;
- предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- обеспечить адекватный рацион и режим питания.

Обязательные составляющие лечения

- 1) методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- 2) диетотерапия;
- 3) муколитическая терапия;
- 4) антибактериальная терапия;
- 5) заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- 6) витаминотерапия.

1. МЕТОДИКИ ДРЕНИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

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

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

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

- положения, в которых улучшается эвакуация слизи из легких;
- контактное дыхание;
- массаж с легкой 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 ребенок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорожденным выполняют только перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребенка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:
- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолегочного процесса;
- формировать правильное дыхание;
- тренировать дыхательную мускулатуру;
- улучшать вентиляцию легких;
- повышать эмоциональный статус ребенка.

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми динамическими видами спорта, связанными с длительными нагрузками средней интенсивности, особенно сопряженными 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.

Детям с МВ не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжелая атлетика, футбол, хоккей и др.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции легких.

2. ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ. Пациентам с МВ необходима ранняя и «агрессивная» нутритивная поддержка. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела (ИМТ), функцией легких и продолжительностью жизни. При ИМТ > 50-го перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Высокий перцентиль показателя масса тела/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ₁, линейного роста, а также со снижением сроков госпитализации, количества бронхолегочных обострений и, соответственно, увеличением продолжительности жизни.

Недостаточность питания. Недостаточность питания следует констатировать у пациентов детского возраста, если соответствие массы по росту и полу, или массоростовой индекс (МРИ: фактическая масса/идеальная масса по росту и полу × 100%) меньше 90%, а у подростков и взрослых — если ИМТ < 18,5 кг/м². Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл. 7). При показателях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, при > -2 — тяжелую недостаточность питания.

Таблица 7. Диетологические рекомендации по ведению больных муковисцидозом в зависимости от физического статуса

Рекомендации	Возраст, лет	
	меньше 2	2–18
Нормальное состояние питания: профилактическое консультирование	Массо-ростовой индекс (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 мес наблюдения, или отсутствие его нарастания через 6 мес наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому или назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ < 85%, или падение массы тела ниже 2-го перцентиля на фоне применения дополнительного энтерального питания

Таблица 8. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

Возраст, лет	Белок, г/кг в сут	Энергия, ккал/кг в сут	
		Мин.	Макс.
0–1	3–4 (до 6)	130	200
1–3	4–3	90–100	150
3–10	3–2,5	70–80	100
11–14	2,5–1,5	45–70	90

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 (табл. 8). Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес.

Диета больных МВ должна быть максимально приближена к нормальной, богатой белками и калориями, без ограничений в количестве жиров.

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 сут.

Белки. Больные МВ нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и дополнительном поступлении его в период катаболизма при легочных обострениях. Источником полноценного белка являются натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше 1 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 высокопотребления 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 трансжиров (живот-

ные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 (содержатся 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 легкодоступным 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), 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 у стоматолога.

Ограничения 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 принимают 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, так же 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. 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.

3. МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного дебета мокроты, изменения 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. Ингаляциям муколитиков (перед сеансом кинезитерапии желательно, а при наличии бронхообструкции обязательно) должны предшествовать ингаляции бронхолитиков.

Бронхолитики

Показания: больным с легким течением МВ, у которых при проведении спирометрии выявлена бронхообструкция (одышка, сухие хрипы при аускультации, снижение величины ОФВ₁ менее 85% от должного значения).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор лекарственных средств: при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначается сальбутамол (код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию»; перед проведением кинезитерапии также назначается сальбутамол; при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика > 15%) назначается β₂-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиком ипратропия бромидом (код АТХ: R03BB01) или пролонгированные препараты салметерол (код АТХ: R03AK06), формотерол (код АТХ: R03AC13), тиотропия бромид³ (код АТХ: R03BB04); у больных с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии назначаются пролонгированные теофиллины внутрь.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению.

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

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

Дополнительные замечания: при назначении бронхолитиков детям до 10 лет и больным с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ₁ < 30% от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера или через спейсер, оснащенный лицевой маской.

4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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 *Pseudomonas aeruginosa* (плановые курсы — каждые 3 мес независимо от наличия или отсутствия обострения).

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

Выбор лекарственных средств определяется видом возбудителя (табл. 9), выявленного у больного; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному антибактериальному препарату (АБП); фазой заболевания (обострение/ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция/впервые выявленный возбудитель).

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

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы инфекционного процесса: лихорадка, хрипы в легких), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка), по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя < 10⁴ колониеобразующих единиц и т.д.).

³ 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.

Таблица 9. 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	Внутрь	2–3
Оксациллин Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Доксициклин Код АТХ: A01AB22	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг: 1-й день лечения по 2,2 мг/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-й день: 200 мг, затем по 100 мг 1 раз/сут	Внутрь	1–2
Цефалексин Код АТХ: J01DB01	25–50–100 мг/кг	-	Внутрь	3–4
Цефаклор Код АТХ: J01DC04	20–40 мг/кг до 1 года — 375 мг 1–7 лет — 500 мг > 7 лет — 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефиксим Код АТХ: J01DD08	8 мг/кг 6 мес — 1 год — 75 мг 1–4 года — 100 мг 5–10 лет — 200 мг 11–12 лет — 300 мг	400 мг	Внутрь	1–2
Азитромицин Код АТХ: J01FA10	> 6 мес — 10 мг/кг в день 15–25 кг — 200 мг 26–35 кг — 300 мг 36–45 кг — 400 мг	500 мг	Внутрь	1 курс 7–10 дней
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	15 мг/кг 1–2 года — 125 мг 3–6 лет — 250 мг 7–9 лет — 375 мг > 10 лет — 500 мг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин Код АТХ: J01FA07	40–50 мг/кг	1–3 г	Внутрь	2–3
Клиндамицин Код АТХ: J01FF01	20–40 мг/кг	1,8–2,4 г	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)	Внутривенно	2 (4)
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	6–10 мг/кг по триметоприму до 5 мес — 240 мг 6 мес — 5 лет — 480 мг 6–12 лет — 480–960 мг старше 12 лет — 1920 мг При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфаметоксазолу	Внутрь	2–3
Рифампицин Код АТХ: J04AB02	10–20 мг/кг	0,6–1,2 г	Внутрь	2–4
Фузидовая кислота Код АТХ: J01XC01	40–60 мг/кг	2,25 г	Внутрь	3
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50–100 мг/кг	2–4 г	Внутрь	3–4
Флуклоксациллин Код АТХ: J01CF05	100 мг/кг	4–8 г	Внутривенно	3–4
Цефтриаксон Код АТХ: J01DD04	50–80 мг/кг	4 г	Внутривенно Внутримышечно	1–2
Цефуроксим Код АТХ: J01DC02 Цефуроксим аксетил Цефуроксим натрия	20–30 мг 150–200 мг/кг	0,5–1 г 3–9 г	Внутрь Внутривенно	2 3–4

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

Дополнительные замечания

- 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.
- 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);
 - 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 хрипов в легких);
- перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (сальбутамол в дозе 2,5 мг через небулайзер за 15–30 мин 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 младшего возраста (обычно до 3 лет). Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, выдох — через нос;
- больные должны пользоваться только индивидуальными небулайзерами.
- Применение АБП *внутри* 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 лечебно-профилактического учреждения);
 - для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда при-

Таблица 10. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом, при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Суточные дозы для детей, мг/кг	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин Код АТХ: J01GB06	15–20	700–1000 мг	Внутривенно	1–2
Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3 мг/л				
Гентамицин Код АТХ: J01GB03	10	10 мг/кг	Внутривенно	1–2
Тобрамицин Код АТХ: J01GB01	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения 3–4-й дозы — > 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) — < 1 мг/л			
Ципрофлоксацин ⁴ Код АТХ: J01MA02	15–40	1,5–2,25 г	Внутрь	2–3
	10	800 мг	Внутривенно	2
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	150–250	6–9 г	Внутривенно	2–3
Цефепим Код АТХ: J01DD08	100–150	4–6 г	Внутривенно	2–3
Пиперациллин + Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270–360	13,5 г	Внутривенно	3–4
Тикарциллин+Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320–400	9–18 г	Внутривенно	4
Цефоперазон + Сульбактам Код АТХ: J01DD62	150–200	8 г	Внутривенно	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300	15 г	Внутривенно	3–4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150–250	8 г	Внутривенно	4
Имипенем + Циластатин Код АТХ: J01DH51	50–100 мг/кг в день по имипенему	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем Код АТХ: J01DH02	60–120	3–6 г	Внутривенно	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50 тыс. — 75 тыс. ЕД/кг	6 млн ЕД	Внутривенно	3

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.

Таблица 11. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции

Ингаляции тобрамицина в растворе по 300 мг, или тобрамицина в пудре по 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (1А)
или
Раствор коллистиметата натрия по 1–4 млн ЕД/24 ч постоянно (1В или 1С), или другой антибиотик в ингаляциях: постоянно, всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (2С)
У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает 2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 мес
Препараты для внутривенного введения: тобрамицин по 10 мг/кг, или амикацин по 20 мг/кг 1 раз в день, или тобрамицин по 10–12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + цефтазидим по 150–200 мг/кг в день в/в, или + меропенем по 60–120 мг/кг/24 ч в/в, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки (2С)
При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед, и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина по 20–40 мг/кг/сут внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная курсовая антибактериальная терапия тобрамицином и коллистиметатом натрия

менение 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).

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 (табл. 10). Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспорином 3–4-го 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.

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

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

Стратегия антибиотикотерапии инфекции *P. aeruginosa* при МВ. При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической форме. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, 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 выра-

женности респираторных проявлений, сократить число курсов антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл. 11).

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *Burkholderia cepacia* (2С). Инфицирование *B. cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз. Высокая вирулентность *B. cepacia* complex требует немедленного терапевтического вмешательства. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *B. cepacia* 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:

- комбинация из трех препаратов является более эффективной; курс от 3 нед и более;
- целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного и/или перорального пути введения антибактериальных препаратов;
- наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин + тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, ко-тримоксазол, пиперациллин + тазобактам, доксициклин и цефтазидим. Для оптимизации исходов *cepacia syndrome* рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола. Эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема, тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 нед и более (табл. 12);
- эффективна длительная (от 3 до 12 нед) терапия пероральными препаратами ко-тримоксазол, и/или доксициклин, и/или хлорамфеникол (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *B. cepacia* рекомендуется прием таблетированных форм ко-тримоксазола;
- большинство микроорганизмов *B. cepacia* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к коллистиметату натрия и аминогликозидам. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина;
- в ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Таблица 12. Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза у детей	Суточная доза у взрослых	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9–12 г	Внутривенно	3
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25–50 мг/кг в сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг в сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Меропенем Код АТХ: J01DH02	250–500 мг	-	Ингаляции	2
Пиперациллин + Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400–500 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	3
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг по триметоприму	80–160 мг	Внутривенно и внутрь	3
Доксициклин (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100–200 мг	1-й день — по 200 мг, затем по 100 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50–100 мг/кг	2–4 г	Внутрь Внутривенно	3–4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат Код АТХ: J01BA02	500–1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия ⁵ Код АТХ: J01XB01	2–4 млн ЕД	2–4 млн ЕД	Ингаляции	2

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меропенема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования (2С).

Об эрадикации *B. cepacia* можно судить только через 1 год от последнего высева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении больных, высевающих *B. cepacia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter xylosoxidans* (2С). Роль *A. 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 легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции. К заболеванию предрасполагает иммунодефицит.

Общие правила антимикробной терапии

При первом высеве микроба и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом длительностью 14–21 день. Назначается колистиметат натрия на 3 мес (внутривенная терапия и ингаляционно), возможно с пероральными антибиотиками. Можно использовать амоксициллин + клавулановая кислота (или ко-тримоксазол) в течение 1 мес и ингаляции колистиметата натрия в течение 3 мес.

При хронической инфекции используются длительно ингаляции колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции меропенема (2-я линия). *A. xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биофильм, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.

Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *A. xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (см. табл. 12).

Препараты других групп

Для терапии МВ применяется ряд препаратов других фармакологических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами лечебно-профилактического учреждения III уровня на основании индивидуальных показаний.

Системные глюкокортикоиды в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон (Код АТХ: H02AB06) по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сут альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через 1 сут (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;

⁵ Для *Achromobacter xylosoxidans*.

Таблица 13. Рекомендации по подбору доз (ЕД липазы) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом (опыт Российского центра муковисцидоза)

Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500–3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 ЕД липазы на 1 г жира в питании	2000–6000 ЕД/кг в сут, что равноценно 500–4000 ЕД липазы на 1 г жира в съедаемой пище
	500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сут говорят о необходимости дополнительного обследования желудочно-кишечного тракта у больного муковисцидозом	
Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18 000–20 000 ЕД/кг в сут угрожают развитием фиброзной коллонопатии	

- длительный воспалительный процесс, осложненный образованием ателектатических изменений в легких;
- выраженный и стойкий обструктивный синдром, рефрактерный к действию β_2 -агонистов.

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

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

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 (Код АТХ: А05АА02). Наряду с препаратами урсодезоксихолевой кислоты больные с циррозом печени должны получать лактулозу и другие ЛС в соответствии со стандартами лечения этого заболевания.

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; по 20–30 мг/кг в сут.

Оценка эффективности лечения: клинически и по данным ультразвукового исследования и фиброэластографии (1 раз в 6 мес).

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

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

5. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Панкреатические ферменты

В соответствии с Международными рекомендациями по заместительной терапии панкреатическими

ферментами при муковисцидозе [Sinaasappel, 2002; Smyth, 2014] следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме (минимикросферы, микрогранулы и т.д.), помещенные в капсулы. Адекватность замещающей панкреатические ферменты терапии определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса.

Доза панкреатина индивидуальна для каждого больного (табл. 13). Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 липазных единиц/кг (ЕД/кг) на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 липазных ЕД/кг во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.

У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 липазных ЕД/кг массы тела в сут, или 4000 липазных ЕД/г потребленного жира.

Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 400–800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

Дети первого года жизни

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

С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006) 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, поэтому 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, поскольку оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолabileй липазы в нативном

(непастеризованном) 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 путем добавления на каждые 100 мл ~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 1/3 суточного объема кормления.

Прикорм обычно вводится в 4–5 мес, а некоторым детям при низкой прибавке в массе — раньше (табл. 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 хорошего источника железа и цинка.

Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с возраста 8–9 мес. 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 чайной ложки (1,25 г) для ребенка 6–12 мес.

Питание дошкольников и школьников

Основной принцип — «активный» подход к питанию ребенка с МВ 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);
- 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 бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желателен использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания.

Таблица 14. Особенности введения прикорма детям первого года жизни с муковисцидозом

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)

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями являются:

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

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

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени (цирроз печени, ассоциированный с МВ, CFLD); до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам формируют ассоциированный с МВ сахарный диабет (диабет, ассоциированный с МВ, CFRD). Именно поэтому, несмотря на то, что при МВ в отсутствие 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 трансжиры (см. выше), крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- так называемую мусорную пищу, готовые сухие полуфабрикаты, фастфуд;
- сладкие газированные напитки и неразбавленные фруктовые напитки промышленного производства;
- рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) в большом количестве и отдельно от других приемов пищи с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;
- при диспептических 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 полиненасыщенными жирными кислотами, **кальцием, пробиотиками**. Рекомендуется использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые виды, икру 3–4 раза в нед 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 в качестве основного источника кальция и высококачественного белка необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобакте-

рий и лактобактерий): йогурты короткого срока хранения, биокефир и т. п.

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

Большим МВ рекомендуется дополнительное введение кальция: 400–800 мг — детям; 800–1200 мг — подросткам и взрослым.

6. ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

Последствием мальабсорбции жира у больных МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровня в сыворотке крови (табл. 15).

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 (у 90% таких пациентов ОФВ₁ > 80%) 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 D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов А и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако, хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, 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 в случаях резекции подвздошной кишки.

В табл. 16 приведены рекомендуемые дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов.

«АГРЕССИВНЫЕ» МЕТОДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

К агрессивным методам нутритивной поддержки у больных с МВ относятся:

- 1) зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через

Таблица 15. Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных муковисцидозом (рекомендуется ежегодный мониторинг)

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

Таблица 16. Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом

Витамины	Характеристика больных	Дозы
A	Все с ПН	4000–10000 МЕ/сут*
D	Все с ПН	400–2000 МЕ/сут*
E	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
K	Все с ПН При патологии печени	2–5 мг/сут 10 мг/сут
Бета-каротин	Все с ПН	0,5–1 мг/кг в сут, макс. 50 мг/сут

Примечание. * — перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие: витамин A: 1 мг = 3333,3 МЕ, витамин D: 1 мкг = 40 МЕ, витамин E: 1 мг = 1,36 МЕ. ПН — панкреатическая недостаточность.

Таблица 17. Смеси для лечебного и дополнительного питания для больных муковисцидозом 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 первого 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: Нутризон 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: Нутризон Стандарт, Нутризон Иммуно, Нутризон Пульмо, Нутризон 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 (Эбботт, США) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация

перкутанную гастростомию. 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 мес;

- фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля;
- фактическая масса тела ниже должного значения на 15%, или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями.

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 не существует.

В табл. 17 перечислены продукты и смеси, которые могут быть использованы для лечебного и дополнительного питания больных муковисцидозом различного возраста, зарегистрированные и доступные на территории РФ.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Больные МВ должны находиться на активном диспансерном наблюдении. По достижении возраста 1 года больных МВ необходимо обследовать 1 раз в 3 мес, что

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

Исследования, которые необходимо проводить при каждом приеме пациента (1 раз в 3 мес)	Обязательное ежегодное обследование
Антропометрия (рост, масса тела, дефицит массы тела)	Биохимическое исследование крови (активность печеночных ферментов, соотношение белковых фракций, электролитный состав, концентрация глюкозы)
Клинический анализ мочи	Компьютерная томография органов грудной клетки
Копрологическое исследование	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
Клинический анализ крови*	Электрокардиография
Бактериологическое исследование мокроты (при невозможности собрать мокроту — мазка с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность к антибиотикам*	Фиброзофагогастродуоденоскопия
Исследование функции внешнего дыхания*	Осмотр оториноларингологом
Определение SpO ₂ *	Тест на толерантность к глюкозе

Примечание. * — дополнительно исследование проводят при появлении признаков обострения инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

позволяет следить за динамикой и своевременно корректировать терапию (табл. 18).

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, но также медицинских сестер, диетологов, кинезитерапевтов, психологов и социальных работников. В условиях регионального центра МВ рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными с госпитализацией их 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. Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться еще чаще (ежеме-

сячно), тогда как пациенты с легким или атипичным течением — каждые 3 мес.

ПРОФИЛАКТИКА

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

- 1) дородовая диагностика;
- 2) неонатальная диагностика.

ПРОГНОЗ

Муковисцидоз — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому больные нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, у других динамика изменений более благоприятна.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, которые необходимо обозначить.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. Москва: Медпрактика-М. 2014. 672 с.
2. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802–808.
3. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:680–689.
4. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286–291.
5. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012;67(10):853–859.
6. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. 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. Smyth R, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume PA. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibrosis.* 2014;13:S23–S42.
8. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Анти-микробная терапия». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2014;93(4):107–122.
9. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman GM. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis.* 2002;1:51–75.
10. Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis.* 2013; 12:367–376.