

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., доцент Фалалеева С.О.

Реферат

«Кистозный фиброз (муковисцидоз)»

Выполнила:

Врач-ординатор 1 года  
по специальности «Педиатрия»

Титова А.Г.

Красноярск, 2022

## Содержание

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. Определение.....                              | 3  |
| 2. Этиология и патогенез заболевания.....        | 3  |
| 3. Эпидемиология муковисцидоза.....              | 9  |
| 4. Клиническая картина муковисцидоза.....        | 9  |
| 5. Диагностика муковисцидоза.....                | 12 |
| 6. Дифференциальная диагностика.....             | 14 |
| 7. Общие принципы терапии при муковисцидозе..... | 15 |
| 8. Показания для госпитализации.....             | 16 |
| 9. Профилактика и диспансерное наблюдение.....   | 17 |
| 10. Заключение.....                              | 18 |
| 11. Список литературы.....                       | 19 |

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

### **Этиология и патогенез заболевания**

Ген CFTR (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) был идентифицирован в 1989 г. Ген расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию одноимённого белка. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Белок 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.

В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database) описано около 2 000 мутаций гена - CFTR, ответственных за развитие симптомов МВ. По состоянию на 31 июля 2020 года на вебсайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 360 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR подразделяют на 7 основных классов.

Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR определен класс. Согласно данным национального регистра наиболее часто встречаются следующие мутации:

- F508del (53,14%),
- CFTRdele2,3 (6,18%),
- E92K (3,11%),
- 3849+10kbC>T (2,29%),
- 2143delT (2,05%),
- 2184insA (1,88%),
- 1677delTA (1,76%),

- N1303K (1,69%),
- W1282X (1,63%),
- L138ins (1,46%),
- G542X (1,43%)

Мутации гена CFTR 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 10 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).

Таблица 1. Патогенез МВ

| Органы и системы     | Патологические процессы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Конечный результат                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкие               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхообструкция,</li> <li>• снижение толерантности к инфекции,</li> <li>• колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) и другими патологическими микроорганизмами,</li> <li>• хроническое воспаление дыхательных путей,</li> <li>• бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дыхательная недостаточность,</li> <li>• легочная гипертензия,</li> <li>• сердечная недостаточность.</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| Поджелудочная железа | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструкция протоков железы,</li> <li>• появление кист,</li> <li>• недостаточность поджелудочной железы (внутренне – и внешнесекреторная),</li> <li>• кишечная мальабсорбция.</li> </ul>                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мекониевый илеус</li> <li>• Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный),</li> <li>• снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии),</li> <li>• авитаминозы,</li> <li>• выпадения прямой кишки,</li> <li>• сахарный диабет.</li> </ul> |
| Печень               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Холестаз,</li> <li>• холелитиаз.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цирроз печени,</li> <li>• Синдром портальной гипертензии,</li> <li>• гиперспленизм,</li> <li>• печеночная недостаточность,</li> <li>• желчнокаменная болезнь (ЖКБ)</li> </ul>                                                                                    |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кишечник                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кишечная непроходимость</li> <li>• СДИО</li> <li>• Выпадения прямой кишки</li> </ul>         |
| Околоносовые пазухи               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструкция соустьев околоносовых пазух,</li> <li>• Застой слизи в пазухах,</li> <li>• Колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе <i>P. aeruginosa</i>),</li> <li>• формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический риносинусит,</li> <li>• полипы в околоносовых пазухах и полости носа.</li> </ul> |
| Электролитный баланс              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипокалиемия,</li> <li>• гипонатриемия,</li> <li>• гипохлоремия,</li> <li>• алкалоз</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром псевдо-Барттера – синдром потери солей</li> </ul>                                    |
| Репродуктивная система (у мужчин) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков Яичек</li> <li>• Азооспермия</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бесплодие</li> </ul>                                                                         |

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти пациентов (95%).

Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ продолжает расширяться и исследования микробиома легких у данной категории пациентов демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами. Микробиологическая диагностика у пациентов МВ имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации работы с данной категорией пациентов.

Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex*, *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* Более типичные респираторные патогены, такие как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* также могут играть важную роль в

развитии бронхолегочного процесса. У пациентов с МВ может встречаться хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*.

Имеются наблюдения выделения из нижних дыхательных путей пациентов с МВ неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus spp*, *Ralstonia spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Pandora* spp.) Данные виды являются близкородственными, имеют генетическое сходство с бактериями рода *Burkholderia*. Они редко выделяются у пациентов с МВ, однако описаны случаи выделения их при хронической инфекции. Нет достаточного количества исследований, указывающих на возможность передачи штаммов от пациента к пациенту.

Другие микроорганизмы, имеющие этиологическое значение при МВ: нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) - *Mycobacterium abscessus complex*, *Mycobacterium avium complex* и другие микобактерии, грибы - *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.*, вирусы - *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*. Возрастает выявляемость нетуберкулезных микобактерий у пациентов старшего возраста. *Mycobacterium abscessus complex* и *Mycobacterium avium complex* являются наиболее часто встречающимися.

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раз ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus*. В составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P.aeruginosa* мукоидный и немуконидный фенотипы. Кроме *P.aeruginosa*, часто выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *S.maltophilia*, *A.baumannii* и др.

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% - в возрасте 1-4 года, у 93,8% - в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-14 и 15-18 у 100% детей. Это свидетельствует о том, что 12 колонизация легких микроорганизмами больных муковисцидозом начинается, фактически, с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. В возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных муковисцидозом нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1-4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8-

18 годам – у 100% больных. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1-4 года, в возрасте 5-7 лет – у 50% больных, в возрасте 8-14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных муковисцидозом.

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлен рост частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных.

Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* отмечена в возрастной группе 12-16 лет, где она составила 64,5%, *P. aeruginosa* в 24-28 лет с частотой 55,0%, в этой же возрастной группе максимальное инфицирование *Burkholderia cepacia complex*, которое составило– 22,6%, *S. maltophilia* в 16-20 лет – 5,6%. *Achromobacter spp.* достигает своего пика у пациентов старше 36 лет, где ее частота составила 14,3%. *MRSA* имеет два пика максимальной частоты, в 20-24 года и 32-36 лет, где его частота составила 11,4% и 10,5%, соответственно.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей *S. aureus* составляет 56,0 %, *P. aeruginosa* – 32,1 %, *Bcc* – 6,6 %, *MRSA*- 6,4%, *Achromobacter spp.*-3,9%, *S. maltophilia*– 3,4 %. В 7,5% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, среди которых наиболее часто встречающиеся представители семейства *Enterobacteriales* (*Klebsiella spp.*: *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica*; *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* и др.), а также представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) (*Pseudomonas spp.*: *P. stutzeri*, *P. oryzae*, *P. montelii*, *P. putida*, *P. koreensis*, *P. fluorescens*, *P. fragi*, *P. luteola*; *Acinetobacter spp.*: *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. pittii*, *A. anitratus*.). У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой. Доля пациентов, инфицированных НГОВ составляет 0,9 %.

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида возбудителя, персистирующего у больного в легких. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы, так и с изменчивостью, связанной с генетическими изменениями, происходящими в бактериях при персистенции - приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены

резистентности к антибиотикам. Данная особенность имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов и еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности выделенных изолятов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции у больных МВ.

Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия.

Колонизация дыхательных путей у пациентов с МВ *Aspergillus spp.*-выявление грибов рода *Aspergillus* в  $\geq 50\%$  образцов мокроты или в течение  $\geq 6$  месяцев в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ.

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus spp.* дыхательных путей на функцию дыхания пациентов с МВ. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus spp.* не является показанием для назначения противогрибковых ЛС.

Наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus spp.*, у пациентов с МВ является аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.*, которая без лечения приводит к развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности. У пациентов с МВ инвазивный аспергиллез встречается редко, чаще как осложнение после трансплантации легких на фоне иммуносупрессивной терапии.

Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит, хотя сочетание с ХАЛ выявляют у 10% пациентов. Основные возбудители АБЛА – *A. fumigatus* и *A. Niger*.

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus spp.*, в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th-17 лимфоцитов.

Многие пациенты с МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы кортикостероидов для системного применения. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus spp.* в окружающей среде, в том числе в жилых и 14 производственных помещениях. Основные возбудители ХАЛ – *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности.

### **Эпидемиология заболевания**

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБНУ «Медикогенетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» 1:9000 новорожденных.

### **Клиническая картина муковисцидоза**

Муковисцидоз может быть заподозрен по следующим признакам:

- Наличие внутриутробно по данным УЗИ - гиперэхогенного кишечника, мекониевый илеус - при рождении;
- В периоде новорожденности затяжная неонатальная желтуха, витамин К-зависимые геморрагические состояния, мекониевый илеус;
- Задержка прибавки веса, частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул, повышенный аппетит, в возрасте после года эпизоды выпадения прямой кишки, эпизоды задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции – СДИО);
- С раннего возраста возможны навязчивый коклюшеподобный кашель, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, может отмечаться свистящее дыхание и/или «оральная крепитация», одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса;
- В раннем возрасте отмечаются эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) – потеря веса, срыгивания, рвота, вялость, отказ от еды;
- «Соленый» привкус» кожных покровов;
- Деформации грудной клетки;
- Формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол»;

- Признаки хронического гайморита, полипозного синусита;
- Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cysticfibrosis-associatedliverdisease (CFLD));
- Рецидивирующие панкреатиты;
- Эндокринная недостаточность поджелудочной железы (муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД));
- У большинства пациентов мужского пола снижена фертильность.

Таблица 3. Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МВ

| Возраст    | Симптомы и синдромы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Грудной    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка</li> <li>• Рецидивирующая или хроническая пневмония</li> <li>• Отставание в физическом развитии</li> <li>• Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул</li> <li>• Хроническая диарея</li> <li>• Выпадение прямой кишки</li> <li>• Затяжная неонатальная желтуха</li> <li>• Соленый вкус кожи</li> <li>• Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде</li> <li>• Хроническая гипoeлектролитемия</li> <li>• Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями</li> <li>• Гипопротеинемия / отеки</li> <li>• Мекониевый илеус</li> </ul> |
| Дошкольный | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стойкий кашель с или без гнойной мокроты</li> <li>• Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка</li> <li>• Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит</li> <li>• Отставание в весе и росте</li> <li>• Выпадение прямой кишки</li> <li>• Инвагинация</li> <li>• Хроническая диарея</li> <li>• Симптом «барабанных палочек»</li> <li>• Кристаллы соли на коже</li> <li>• Гипотоническая дегидратация</li> <li>• Гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз</li> <li>• Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени</li> </ul>                                                                                                                                       |
| Школьный   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронические респираторные симптомы неясной этиологии</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте</li> <li>• Хронический синусит</li> <li>• Назальный полипоз</li> <li>• Бронхоэктазы</li> <li>• Симптом «барабанных палочек»</li> <li>• Хроническая диарея</li> <li>• Синдром дистальной кишечной обструкции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатит</li> <li>• Выпадение прямой кишки</li> <li>• Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами</li> <li>• Гепатомегалия</li> <li>• Заболевание печени неясной этиологии</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Подростки и взрослые | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гнойное заболевание легких неясной этиологии</li> <li>• Симптом «барабанных палочек»</li> <li>• Панкреатит</li> <li>• Синдром дистальной интестинальной обструкции</li> <li>• Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами</li> <li>• Признаки цирроза печени и портальной гипертензии</li> <li>• Отставание в росте</li> <li>• Задержка полового развития</li> <li>• Инфертильность с азоосpermией у лиц мужского пола</li> <li>• Снижение фертильности у лиц женского пола</li> </ul> |

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для муковисцидоза

| Высокоспецифичные для МВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Менее специфичные для МВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Со стороны системы пищеварения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мекониевый илеус</li> <li>• Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей</li> </ul>                                                                                                                                                               | <p>Со стороны системы пищеварения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отставание физического развития</li> <li>• Гипопротеинемия</li> <li>• Дефицит жирорастворимых витаминов</li> <li>• Синдром дистальной интестинальной обструкции</li> <li>• Ректальный пролапс</li> <li>• Билиарный цирроз</li> <li>• Портальная гипертензия</li> <li>• ЖКБ у детей без гемолитического синдрома</li> <li>• Первичный склерозирующий холангит</li> <li>• Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых</li> <li>• Рецидивирующий панкреатит</li> </ul>                           |
| <p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>Ps. aeruginosa</i></li> <li>• Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких</li> <li>• Персистирующая инфекция, вызванная <i>V. septicus</i></li> <li>• Хронический гнойный/полипозногнойный синусит</li> </ul> | <p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Achromobacter</i> spp., <i>H. Influenzae</i></li> <li>• Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости</li> <li>• Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита</li> <li>• Хронический и/или продуктивный кашель</li> <li>• Аллергический бронхолегочный</li> </ul> |

|                                                                                                                |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                | аспергиллез<br>• Хронический<br>гнойный/полипозногнойный синусит<br>• Рентгенологические признаки<br>хронического пансинусита |
| Другое:<br>• Синдром электролитных нарушений<br>• Врожденное двустороннее отсутствие<br>семявыносящих протоков | Другое:<br>• Утолщение концевых фаланг<br>• Остеопения/остеопороз в возрасте                                                  |

### Диагностика муковисцидоза

1. Жалобы и анамнез
2. Физикальное обследование
3. Лабораторные диагностические исследования
  - Тесты для установления диагноза муковисцидоз (ИРТ1, ИРТ2, потовая проба)
  - Молекулярно-генетическое исследование для идентификации мутаций гена MBTP (CFTR)
  - Клинический анализ крови
  - Биохимический анализ крови (глюкоза крови, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ, холестерин, триглицериды, ионограмма, амилаза, липаза, общий билирубин, свободный и связанного билирубин, исследование уровня С-реактивного белка, кальция, фосфора крови, железо крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина, 25-ОН витамина Д, мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина В12 )
  - Коагулограмма
  - Гликированный Нб
  - ОГТТ
  - КОС (исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня буферных веществ в крови)
  - Общий анализ мочи
  - Определение наличия панкреатической недостаточности (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале)
  - Рекомендовано всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом проведение спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена CFTR, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции

#### 4. Микробиологическая диагностика

- Микробиологическое исследование мокроты или орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенной микрофлоры

При интерпретации результатов определения чувствительности следует использовать пограничные значения EUCAST 10.0 для оценки результата по одной из трех категорий чувствительности:

Ч - Чувствительный при стандартном режиме дозирования: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» в том случае, если уровень активности противомикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.

У - Чувствительный при увеличенной экспозиции: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции»\*, если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

Р - Резистентный: микроорганизм оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. \*Экспозиция отражает зависимость влияния противомикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.

- Метод ПЦР для исключения наличия в исследуемом материале *Mycobacterium tuberculosis complex* (МТБК)

#### 5. Инструментальные методы исследования

- Рентгенография легких
- КТ легких
- КТ ОНП
- Абдоминальная рентгенография
- Рентгеноденситометрия (детям старше 8 лет, ранее - только по показаниям)
- Спирометрия
- Пульсоксиметрия
- ЭКГ

#### 6. Ультразвуковые исследования

- УЗИ органов брюшной полости
- Фиброэластометрия печени
- УЗИ органов мошонки, ТРУЗИ (мужчинам старше 15 лет)
- Эхо-КГ

#### 7. Эндоскопические методы исследования

- ФГДС
- Ректороманоскопия

#### 8. Консультация специалистов

Дополнительные исследования проводятся по показаниям.

### **Дифференциальная диагностика**

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация врача-фтизиатра, проба Манту, при необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходима консультация врача-иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т-клеток, В-клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – респираторные симптомы, сходные с муковисцидозом, при отсутствии частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом, «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Характерные клинические проявления: хронический бронхит, бронхоэктазы (у части пациентов), хронический синусит, хронический отит (триада Картагенера у половины пациентов первичной цилиарной дискинезией сопровождаются сходными клиническими проявлениями и обратным расположением внутренних органов), патологические изменения по данным световой микроскопии (отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия) и/или электронной микроскопии (патология строения ресничек)

биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, генетическое исследование (с помощью панелей, включающих гены DNAH5, DNAH11, DNAI1, DNAI2, NME8 (TXNDC3), DNAL1, CCDC151, CCDC114, ARMC4, CCDC114, ARMC4, CCDC103, DYX1C1, SPAG1, LRRC6, DNAAF2, DNAAF1 (LRRC50), C21orf59, DNAAF3, ZMYND10, DNAAF5 (HEATR2), HYDIN [84], RSPH1, RSPH9, RSPH4A, RSPH3, DRC1 (CCDC164), GAS8 (DRC4), CCDC65(DRC2), CCDC39, CCDC40, OFD1 (редкий фенотип), CCNO, RPGR и MCIDAS (два последних – пигментные ретиниты, обычно диагностируемые у взрослых пациентов), как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией – снижен, см. КР по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией).

**Дифференциальная диагностика меконияльного илеуса:**

- Болезнь Гиршпрунга, нейроинтестинальная дисплазия
- Внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного
- Внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит
- Поражения нервного аппарата толстой кишки

#### **Общие принципы терапии при муковисцидозе**

1. Муколитическая терапия;
2. Бронхолитическая терапия;
3. Антибактериальная терапия (согласно результатам посева мокроты и определения чувствительности к антибиотикам);
4. Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (панкреатин, креон);
5. Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (по показаниям);
6. Терапия поражения печени (препараты урсодезоксихолиевой кислоты);
7. Терапия остеопороза (колекальциферол);
8. Ирригационная терапия при наличии ХРС (промывания полости носа изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами);
9. Терапия дыхательной недостаточности (кислородотерпия);
10. Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор);
11. Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям (применение ГКС, НПВП, ацетилцистеин);

12. Физиолечение (кинезитерапия, лечебная физкультура);
13. Диетотерапия;
14. Витаминотерапия;
15. Хирургическое лечение (по показаниям).

#### **Показания для госпитализации**

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками дыхательной недостаточности.
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся.
3. Пневмоторакс.
4. Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка.
5. Признаки кишечной непроходимости
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов.
7. Необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому.
8. Необходимость планового оперативного вмешательства.
9. Установка венозных портов, гастростомы.
10. Необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомия,
  1. радикальная гайморотомия, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.).
11. Острый панкреатит и обострение хронического.
12. Трансплантация легких, печени.
13. Терминальная фаза муковисцидоза.
14. Другие, не связанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.

#### **Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с муковисцидозом**

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

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

Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом, планирующим деторождение, консультация врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена CFTR. В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-М) на МВ.

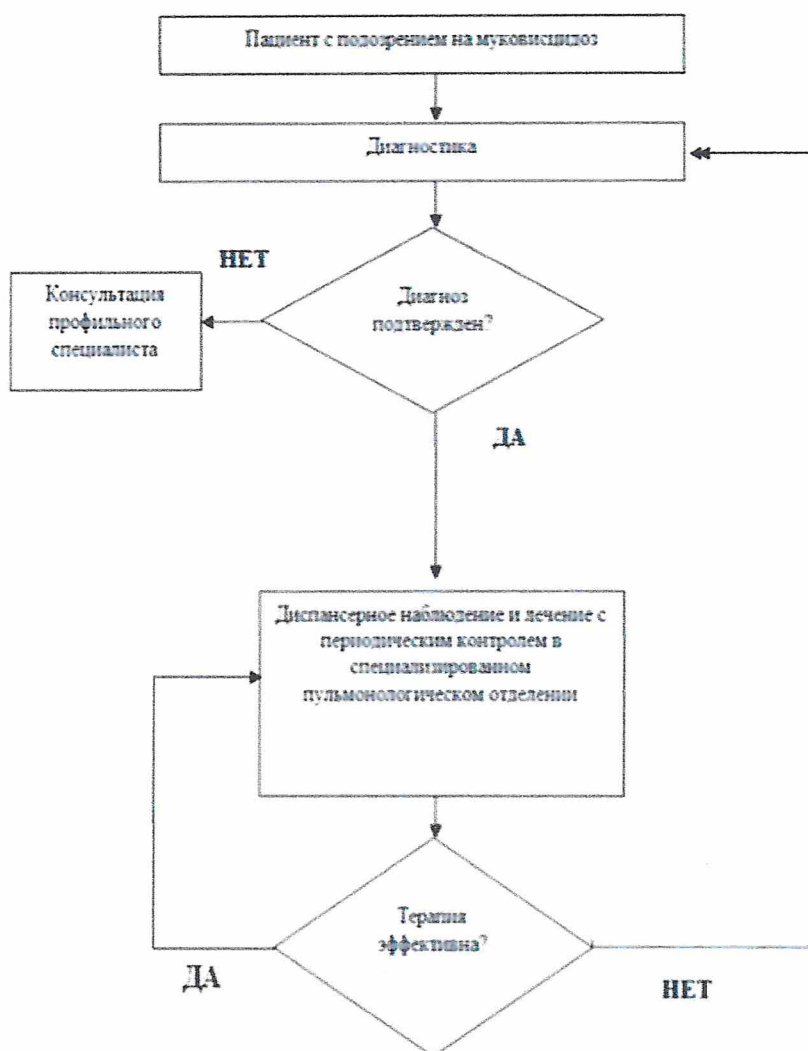
Рекомендовано проведение вакцинации согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Обязательно проведение профилактики перекрестных инфекций с муковисцидозом для всех сотрудников медицинских учреждений, строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

## Заключение

Муковисцидоз — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому пациенты 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.

### Алгоритм действий врача



### Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», 2021г. <http://ostrovaru.com/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
2. А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева, В.Д. Шерман, Д.П. Поляков, А.С. Петров, Д.А. Кудлай. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (6): 111-117.
3. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 205 с.  
[https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109(5): 893– 899. DOI: 10.1111/apa.15155