

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	4
ЭТИОЛОГИЯ.....	4
ПАТОГЕНЕЗ	4
КЛАССИФИКАЦИЯ	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	6
ДИАГНОСТИКА	7
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	8
ЛЕЧЕНИЕ.....	8
ПРОФИЛАКТИКА.....	20
ПРОГНОЗ	20

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого каче-	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контроли-

ства	руемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной
------	--

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Код по МКБ-10

E84 Кистозный фиброз.

E84.0 Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями.

E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями.

E84.9 Кистозный фиброз неуточнённый.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет, по данным ГУ МГНЦ РАМН, 1:12000 новорожденных.

Средняя продолжительность жизни больного МВ в Москве и Санкт-Петербурге – равняется 35,2 годам.

ЭТИОЛОГИЯ

На сегодняшний день выделено 1939 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ. Среди них наиболее часто встречаются в России следующие мутации: ΔF508 (53,2%), CFTRdele2,3(21kb) (5,5%), N1303K (2,7%), 2184insA (2%), 2143delT (2%), W1282X (1,8%), G542X (1,7%), 3849+10kbCT (1,7%), R334W (0,8%), S1196X (0,6%).

ПАТОГЕНЕЗ

Ген МВ был изолирован в 1989 г., он расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом

страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл 2).

Таблица 2.
Патогнез МВ

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

Для МВ свойственно прогрессирующее течение, частые обострения (табл. 3), обусловленные в первую очередь активностью инфекционных агентов (*Haemophilus influenzae* (*H influenzae*), *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*)). Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95%). Среди других причин в экономически развитых странах выделяют: осложнения при трансплантации органов – 12%; заболевания печени и печеночная недостаточность - 2,3% случаев; травмы – 2,1%; суицид – 0,8%; другие – 1,3%

КЛАССИФИКАЦИЯ

Рабочая классификация муковисцидоза была предложена профессорами Рачинским С.В. и Капрановым Н.И. (2000 г.) .

☐ Формы МВ:

- Смешанная (лёгочно-кишечная) с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхо-лёгочной системы (встречается в 75–80% случаев):
- лёгочная (15–20%).
- кишечная (5%).

☐ Фаза и активность процесса:

- фаза ремиссии:

- малая активность;
- средняя активность;
- фаза обострения:
 - бронхит;
 - пневмония.

Основные осложнения МВ: ателектазы, абсцессы, пневмо- и пиопневмоторакс, «легочное сердце», кровохарканье, кровотечение легочное, кровотечение желудочное, гайморит, отечный синдром, цирроз печени, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии, гиперреактивность бронхов, сахарный диабет и др.

В настоящее время выделяют еще несколько более редких форм муковисцидоза: соль-теряющая форма (псевдо-Барттера) синдром); атипичный муковисцидоз; неонатальная гипертрипсиногенемия.

Таблица 3.
Критерии обострения

- усиление кашля, увеличение продукции мокроты и/или изменение ее характера; - лихорадка $\geq 38^0$ С в течение ≥ 4 часов в сутки; - анорексия, потеря веса ≥ 1 кг или 5% от исходной массы тела; - невозможность посещать школу, работу, снижение толерантности к физической нагрузке; - увеличение частоты дыхания, участие в дыхании дополнительных мышц; - регистрация новых симптомов при физикальном осмотре или рентгенологическом исследовании грудной клетки; - снижение ОФВ1 $\geq 10\%$ по сравнению с исходным (за последние 3 мес.) уровнем; - снижение сатурации гемоглобина $\geq 10\%$ по сравнению с исходным (за последние 3 мес.) уровнем.
--

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

Таблица 4.
Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МВ

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха Соленый вкус кожи Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде

	Хроническая гипозлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия / отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с или без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonas 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

ДИАГНОСТИКА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами наличия мутации гена МВТР, такими как: выявление мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного (>60 ммоль/л) или при уровне трансэпителиальных назальных электрических потенциалов в диапазоне от -40 mV до -90 mV.

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда: у обследуемого выявлена мутация гена МВТР и/или положительные результаты потовой пробы, а у родных братьев или сестер обследуемого подтвер-

жден диагноз МВ; мутация гена МВТР и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного.

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 для верификации диагноза. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Позитивный потовый тест у таких лиц так же расценивают как положительный результат скрининга, и больные направляются в Центр муковисцидоза. Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа: ИРТ, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, при этом только первые три являются обязательными.

Таблица 5.

Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

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

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип *del F 508/del F508*], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Отставание в физическом развитии.

2. Муковисцидоз [генотип: гетерозигота по мутации *2143delT*], лёгочно-кишечная форма, тяжёлое течение.

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

Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень.

Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR).

Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит антрального отдела желудка.

Хронический полипозно-эрозивный пансинусит. Назальный полипоз 2 степени.

Нарушение толерантности к глюкозе.

Гипотрофия 2 степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- ☐ Обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента.
- ☐ Предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе.
- ☐ Обеспечивать адекватный рацион и режим питания.

Обязательные составляющие лечения

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

Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура

Кинезитерапия (2С) — один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений вязкой мокроты, блокирующих бронхи и предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний бронхолёгочной системы. Наиболее часто используют следующие методики кинезитерапии:

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

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

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

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

Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:

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

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми динамическими видами спорта, связанными с длительными нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некото-

рые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. В редких случаях тяжесть состояния больного полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями.

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

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

- тиолы, N-ацетилцистеин (код АТХ: R05CB01) - используется ингаляционно, внутрь, в/в и ректально, выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30мг\кг\сут в 2-3 приема (2С).
- стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксол гидрохлорид (код АТХ: R05CB) - используется внутрь 1-2мг\кг\сутки в 2-3 приема и в/в 3-5мг\кг\сутки, выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в/в введения (2С).
- дорназа альфа (Пульмозим) (код АТХ: R05CB13) - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты (1А). Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

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

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

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

Бронхолитики

Показания:

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

- больные с умеренным течением МВ.

– больные с терминальным течением МВ.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор лекарственных средств: при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначается сальбутамол (Код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию» (2В); перед проведением кинезитерапии назначается сальбутамол (2В); при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ1 после ингаляции бронхолитика > 15%) назначается бета2-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиками (ипратропия бромид (Код АТХ: R03BB01)) (2В) или пролонгированные препараты – салметерол (Код АТХ: R03AK06) (2В), формотерол (Код АТХ: R03AC13) (2В), тиотропиум бромид (Код АТХ:

R03BB04) (2В); у больных с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии назначаются пролонгированные теофиллины внутрь;

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению.

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

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

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

Антибактериальные препараты (АБП)

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

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

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

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

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

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

Дополнительные замечания:

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

2. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

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

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

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

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

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

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

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

4. Применение АБП *внутривенно* показано:

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

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

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

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *S. aureus*

Выявление в мокроте *S. aureus* позволяет утверждать, что данное обострение инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе вызвано именно данным видом микроорганизмов. Профилактические курсы противомикробных препаратов, действующих на *S. aureus*, следует проводить не реже 1–2 раза в год. Иногда течение заболевания требует проведения очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними. Для профилактики и лечения нетяжелых обострений наиболее эффективны следующие препараты и режимы приёма:

Азитромицин (Код АТХ: J01FA10) (2В) принимают *внутри* 1 раз в сутки в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям старше 6 мес — по 10 мг/кг массы тела ребёнка;
- детям с массой тела 15–25 кг — по 200 мг;
- детям с массой тела 26–35 кг — по 300 мг;
- детям с массой тела 36–45 кг — по 400 мг;
- старше 12 лет — по 500 мг.

□ **Амоксициллин** (Код АТХ: J01CA04) (2В) принимают *внутри* в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям — по 50–100 мг/кг массы тела ребёнка в сутки в 3–4 приёма;
- старше 12 лет — по 1,0 г 4 раза в сутки.

□ **Кларитромицин** (Код АТХ: J01FA09) (2В) принимают *внутри* в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям с массой тела <8 кг — по 7,5 мг/кг массы тела ребёнка 2 раза в сутки;

- детям 1–2 лет — по 62,5 мг 2 раза в сутки;
- детям 3–6 лет — по 125 мг;
- детям 7–9 лет — по 187,5 мг 2 раза в сутки;
- детям старше 10 лет — по 250 мг 2 раза в сутки;
- старше 12 лет — по 500 мг 2 раза в сутки.

□ **Клиндамицин** (Код АТХ: D10AF01) (2В) принимают внутрь в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям — 20–30 мг/кг массы тела ребёнка в сутки в 3–4 приёма;
- старше 12 лет — по 600 мг 4 раза в сутки.

□ **Ко-тримоксазол** (Код АТХ: J01EE01) (2В) принимают внутрь по 2 раза в сутки в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям 6 нед — 5 мес — по 120 мг;
- детям 6 мес — 5 лет — по 240 мг;
- детям 6–12 лет — по 480 мг;
- 12 лет и старше — по 960 мг.

□ **Оксациллин** (Код АТХ: J01CF04) (2В) принимают внутрь в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям — по 100 мг/кг массы тела ребёнка в сутки в 4 приёма;
- старше 12 лет — по 2,0 г 3–4 раза в сутки.

□ **Рифампицин** (Код АТХ: J04AB02) (2В) принимают внутрь в течение 3–5 дней из расчёта:

- детям — по 10–20 мг/кг массы тела ребёнка в сутки в 1–2 приёма;
- старше 12 лет — по 0,6–1,2 г/сут в 2–4 приёма.

□ **Ванкомицин** (Код АТХ: A07AA09) (2В) вводят внутривенно в течение 14 дней из расчёта:

- детям — по 40 мг/кг массы тела ребёнка в сутки, деля общую дозу на 4 введения;
- старше 12 лет — по 1,0 г 2–4 раза в сутки.

Ванкомицин назначают в случаях, когда обострение инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе обусловлено инфицированием больного метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*.

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *H. influenzae*

Антибактериальную терапию противомикробными препаратами, активными в отношении *H. influenzae*, назначают для профилактики (при ОРВИ, обнаружении данного микроорганизма в мокроте) и лечения обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе, обусловленного *H. influenzae*. Продолжительность стандартного курса антибактериальной терапии составляет 14 суток. Чаще назначают азитромицин (10 мг/кг/дн-2В), амоксициллин (50-100 мг/кг/дн-2В), кларитромицин (10-15 мг/кг/дн-2В).

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

Показания к назначению противомикробных препаратов на фоне обнаружения *P. aeruginosa* в мокроте:

- обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе;
- профилактика развития хронической инфекции (у больных без признаков обострения при впервые высеянном *P. aeruginosa*) и прогрессирования инфекционно-воспалительного

процесса в бронхолёгочной системе (больным с хронической колонизацией нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*).

При обострении антибактериальную терапию начинают с внутривенного введения противомикробных препаратов в условиях стационара. При положительной клинической динамике лечение можно продолжить в амбулаторных условиях. Длительность антибактериальной терапии не должна быть меньше 14 сут.

Для эрадикации *P. aeruginosa* наиболее эффективны следующие препараты и режимы приёма.

- **Азлоциллин** (Код АТХ: J01CA09) (**2C**) вводят внутривенно, разделяя суточную дозу на 3–4 введения, из расчёта:
 - детям — по 300 мг/кг массы тела в сутки;
- **Колистин** (код АТХ: J01XB01) (**1A**).
 - В ингаляциях, проводимых 2 раза в сутки:
 - детям грудного возраста — по 500 000 ЕД;
 - детям 1–10 лет — по 1 000 000 ЕД;
 - детям старше 10 лет — по 2 000 000 ЕД.
- **Меропенем** (Код АТХ: J01DH02) (**1B**) вводят внутривенно, разделяя общую дозу на 3 введения, из расчёта:
 - детям — по 60–120 мг/кг массы тела ребёнка в сутки;
- **Пиперациллин** (Код АТХ: J01CA12) (**1B**) вводят внутривенно, разделяя общую дозу на 3 введения, из расчёта:
 - детям — по 200–300 мг/кг массы тела в сутки;
- **Пиперациллин с тазобактамом** (Код АТХ: J01CR05) (**2B**) вводят внутривенно, разделяя общую дозу на 3 введения, из расчёта:
 - детям — по 90 мг/кг массы тела ребёнка в сутки;
- **Тобрамицин** (Коды АТХ: J01GB01) (**1A**).
 - В ингаляциях, проводимых 2 раза в сутки, 6 курсов в год по схеме 28 дней принимать, 28 дней перерыв: раствор 300 мг тобрамицина в 4 мл раствора или в виде порошкового ингалятора по 112 мг тобрамицина 2 раза в день.
- **Цефтазидим** (Код АТХ: J01DD02) (**1B**).
 - Применяют в виде внутривенных инъекций, разделяя общую дозу на 2 введения, из расчёта:
 - детям — по 150–300 мг/кг массы тела ребёнка;
 - В ингаляциях по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки.
- **Ципрофлоксацин** (Код АТХ: J01MA02) (**1B**).
 - Принимают внутрь, разделяя суточную дозу на 2 приёма, из расчёта:
 - детям — по 15–40 мг/кг массы тела ребёнка в сутки;
 - Вводят внутривенно, разделяя общую дозу на 2 введения, из расчёта:
 - детям — по 10 мг/кг массы тела ребёнка в сутки;

Одновременно назначают 2–3 противомикробных препарата из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4 поколения. Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное опре-

деление 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 бронхолёгочной 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.

В случае высева из мокроты *P. aeruginosa*:

- при первом высеве необходимо назначить ингаляции раствора тобрамицина в дозе 300 мг/5 мл дважды в день - курс 28 дней- **(1А)**, альтернативой может служить схема терапии в течение 3 нед: ингаляции с колистином по 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки совместно с приёмом внутрь ципрофлоксацина из расчёта 25–50 мг/кг массы тела пациента в сутки, разделяя общую дозу на 2 приёма **(1В)**;
- при повторном высеве необходимо в течение 3 нед проводить ингаляции с колистином по 2 000 000 ЕД 2 раза в сутки совместно с приёмом внутрь ципрофлоксацина из расчёта 25–50 мг/кг массы тела пациента в сутки, разделяя общую дозу на 2 приёма **(1В)**;
- более 3 раз за 6 мес следует в течение 12 нед проводить ингаляции с колистином по 2 000 000 ЕД 2 раза в сутки совместно с приёмом внутрь ципрофлоксацина из расчёта 25–50 мг/кг массы тела пациента в сутки, разделяя общую дозу на 2 приёма **(1В)**.

При обнаружении в мокроте *P. aeruginosa* после получения отрицательных результатов бактериологического исследования в течение нескольких месяцев, пациентам, которым ранее проводили курсы антибактериальной терапии, используя внутривенный способ введения препаратов, следует в течение 12 нед проводить ингаляции с колистином по 2 000 000 ЕД 2 раза в сутки совместно с приёмом внутрь ципрофлоксацина из расчёта 25–50 мг/кг массы тела пациента в сутки, разделяя общую дозу на 2 приёма **(1В)**.

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *B. ceracia*

Пациентов, у которых в мокроте обнаружена *B. ceracia*, необходимо изолировать от других пациентов с МВ, что обусловлено отсутствием возможности предугадать случаи тяжёлого и скоротечного развития инфекции *B. ceracia*, обусловленные устойчивостью данного возбудителя к большинству противомикробных ЛС.

В случае нетяжёлого обострения наиболее эффективны следующие препараты и режимы приёма:

- **Ко-тримоксазол (2С)** принимают внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней из расчёта:
 - детям 6 нед — 5 мес — по 120 мг;
 - детям 6 мес — 5 лет — по 240 мг;
 - детям 6–12 лет — по 480 мг;
 - детям старше 12 лет — по 960 мг.
- **Цефтазидим (2С)** применяют в виде ингаляций по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки в течение 14 дней.

При тяжёлом обострении инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе, вызванном *B. ceracia*, необходимо сочетанно принимать 2 или 3 противомикробных

препарата (фторхинолоны, цефалоспорины 3–4-го поколения, карбапенемы, хлорамфеникол).

- **Цефтазидим** с ципрофлоксацином (**2С**) вводят внутривенно в течение 14 дней, разделяя суточную дозу на 2 введения, из расчёта:
 - детям — по 150–300 мг/кг массы тела ребёнка в сутки цефтазидима и по 10 мг/кг в сутки ципрофлоксацина;
 - старше 12 лет — по 6–9 г/сут цефтазидима и по 400 мг/сут ципрофлоксацина.
- **Меропенем (2С)** вводят внутривенно в течение 14 дней, разделяя общую дозу на 3 введения, из расчёта:
 - детям — по 60–120 мг/кг массы тела ребёнка в сутки;
 - старше 12 лет — по 3–6 г/сут.

Панкреатические ферменты

Заместительную терапию микросферическими панкреатическими ферментами следует назначать всем новорождённым с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома (49%) или низкую концентрацию эластазы-1 в кале. При проведении заместительной терапии необходимо контролировать:

- показатели копрограммы;
- частоту и характер стула;
- ежемесячную прибавку массы тела и динамику роста пациента.

Для восстановления адекватной ассимиляции жира следует применять высокоэффективные панкреатические ферменты. При этом применении в большинстве случаев удаётся компенсировать стеаторею и уменьшить дефицит массы тела без применения специализированных биологически активных добавок к пище.

Показания: все больные с признаками недостаточности функции поджелудочной железы (стеаторея, снижение копрологической Эластазы 1 менее 200 мкг/г).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор лекарственных средств: препараты, выпускаемые в виде минимикросфер и микротаблеток с pH-чувствительным покрытием и желатиновой капсулой.

Выбор пути введения: внутрь до или во время еды.

Оценка эффективности лечения: к клиническим показателям адекватной дозировки панкреатических ферментов следует отнести: улучшение прибавки веса детей, уменьшение объема стула, уменьшение зловонного запаха, исчезновение болей в животе. Лабораторные показатели – уменьшение степени стеатореи.

Оценка безопасности лечения: по клиническим признакам.

Дополнительные замечания:

1. Подбор доз панкреатических ферментов проводится эмпирически.

- Начальные дозы: дети грудного возраста: 3300-5000 Ед липазы на 100-150 мл. молока или молочной смеси;
- дети старше 1 года – 2000-6000 Ед липазы /кг/сутки (500-1000 Ед липазы /кг на основной прием пищи и 250-500 Ед липазы на дополнительный прием пищи). Не следует повышать дозу ферментов до очень высокой (>18000-20000 Ед липазы / кг в сутки).
- В дальнейшем доза подвергается коррекции на основе клинических симптомов и лабораторных данных. Следует помнить, что примерно у 10% больных недостаточность поджелудочной железы не поддается полной коррекции.

2. Панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие мелкие покрытые оболочкой таблетки и минимикросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи, или принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой и может проглотить капсулу.

3. Эффективность терапии панкреатическими ферментами иногда можно повысить при одновременном применении фамотидина (Код АТХ: А02ВА03), ранитидина (Код АТХ: А02ВА02), омепразола (Код АТХ: А02ВС01) или эзомепразола (Код АТХ: А02ВС05) (2С). Эти средства могут быть назначены в том случае, когда требуется достаточно высокое увеличение доз панкреатических ферментов и/или при отсутствии их лечебного эффекта.

Диета

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

Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-150% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% белком и 45-50% - углеводами.

Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами: 1-2 года - 200 ккал, 3-5 лет - 400 ккал, 6-11 лет - 600 ккал, старше 12 лет - 800 ккал в сутки.

Жирорастворимые витамины А (1В), D (1В), Е (1В) и К (1В) и бета-каротин (1В) должны добавляться к пище ежедневно (табл 6).

Таблица 6.

Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов для больных МВ

Витамин	Возраст	Суточная доза
Витамин А	любой	4-10 тыс. ЕД
Витамин D	любой	400-800 ЕД
Витамин Е	0-6 мес.	25 мг
	6-12 мес.	50 мг
	1-4 года	100 мг
	4-10 лет	100-200 мг
	старше 10 лет	200-400 мг
Витамин К	0-1 год	2-5 мг
	Более 1 года	5-10 мг

Особенности терапии больных с поражением печени

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

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (2С).

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

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

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

Выбор пути введения: внутрь.

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

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

Препараты других групп

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

Длительное применение **системных глюкокортикоидов (1В)** в малых дозах помогает не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки. Его следует принимать внутрь через сутки (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикоидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты.

Макролиды (klarитромицин, азитромицин) назначаются больным с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта (для азитромицина - **1А**).

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

Условия оказания медицинской помощи детям с МВ

Больные МВ должны находиться на активном диспансерном наблюдении регионального Центра МВ. По достижении возраста 1 года больных МВ необходимо обследовать 1 раз в 3 мес, что позволяет следить за динамикой заболевания (табл. 7) и своевременно корректировать терапию.

Таблица 7

Перечень лабораторных и инструментальных исследований, проводимых при амбулаторном осмотре пациента с муковисцидозом в поликлинике регионального Центра муковисцидоза.

Исследования, которые необходимо проводить при каждом приёме пациента (1 раз в 3 мес)	Обязательное ежегодное обследование
Антропометрия (рост, масса тела, дефицит массы тела)	Биохимическое исследование крови (активность печёночных ферментов, соотношение белковых фракций, электролитный состав, концентрация глюкозы)
Общий анализ мочи	Компьютерная томография органов грудной клетки
Копрологическое исследование	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
Клинический анализ крови*	ЭКГ
Бактериологическое исследование мокроты (при невозможности собрать мокроту — мазка с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность к антибиотикам*	Фиброэзофагогастродуоденоскопия
Исследование ФВД*	Осмотр отоларингологом
Определение S _a O ₂ *	Тест на толерантность к глюкозе

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

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

Длительность пребывания в круглосуточном / дневном стационаре составляет в среднем 14-21 день в зависимости от тяжести течения заболевания и сопутствующих осложнений. Пациентов необходимо обследовать каждые 1-3 месяца. Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться еще чаще (ежемесячно), тогда как пациенты с легким или атипичным течением МВ могут наблюдаться реже (каждые 3-6 мес).

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

Больные с бронхо-легочными заболеваниями получают:

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

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

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

При направлении к врачу-пульмонологу врачами-педиатрами участковыми и врачами других специальностей предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся данных лабораторных и функциональных исследований.

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

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

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

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

ПРОФИЛАКТИКА

Способов первичной профилактики МВ – не существует. В качестве мер вторичной профилактики этого заболевания выступают 1) дородовая диагностика и 2) неонатальная диагностика МВ.

ПРОГНОЗ

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

Точно оценить прогноз заболевания невозможно даже в случаях, когда точно установлен тип мутации. Факторы, влияющие на прогноз заболевания: нет

- качество проводимой терапии;
- соблюдение предписанного режима лечения;
- образ жизни;
- количество перенесённых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций;
- режим питания;
- экологическая обстановка, в которой проживает пациент.