

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман

**НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

г. Пермь
2022

УДК 616.24-003.4-004-036.1.

Наблюдение детей с муковисцидозом на амбулаторном этапе
В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман. Издание второе, дополненное.

Авторы:

Шадрина В.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, консультант пермского регионального центра муковисцидоза, Пермь.

Фурман Е.Г. - член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь.

Рецензент:

Мещеряков В. В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, заместитель директора медицинского института по науке БУ ВО "Сургутский государственный университет", г. Сургут.

Муковисцидоз – тяжелое генетическое заболевание, протекающее с поражением практически всех органов и систем. В последние годы организованы специализированные центры по наблюдению пациентов с муковисцидозом, достигнуты значительные успехи в лечении, что увеличило продолжительность и улучшило качество жизни больных.

В данных методических рекомендациях рассмотрены основные принципы ведения пациентов с муковисцидозом в амбулаторных условиях. Методические рекомендации предназначены для участковых педиатров и врачей пульмонологов педиатрических амбулаторно-поликлинических учреждений.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗА	5
ПАТОГЕНЕЗ	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУКОВИСЦИДОЗА	7
ДИАГНОСТИКА	8
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	9
ЛЕЧЕНИЕ	11
Базисная терапия	12
Диетотерапия	13
Ферменты поджелудочной железы	15
Ингаляционная терапия	16
Кинезитерапия	16
Гепатопротекторы	17
Жирорастворимые витамины	17
Противовоспалительная терапия	17
Санация полости носа	19
Лечение обострений бронхолегочного процесса	19
ОСЛОЖНЕНИЯ	24
НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ	25
ВАКЦИНАЦИЯ И ИММУНОДИАГНОСТИКА	26
ПРОГНОЗ	27
КОНТАКТЫ	28
ПРИЛОЖЕНИЯ	29
Приложение 1. Тактика наблюдения больных муковисцидозом в возрасте до 1 года в поликлинике по месту жительства и в Пермском региональном центре муковисцидоза	29
Приложение 2. Тактика ведения больных муковисцидозом старше 1 года в поликлинике по месту жительства и в Пермском региональном центре муковисцидоза	30
Приложение 3. Графики процентилей длины тела/роста и ИМТ для детей и подростков в возрасте до 19 лет	31
Приложение 4. Диагностика расстройств питания по оценке ИМТ	39
Приложение 5. Диагностические критерии сахарного диабета (СД) и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)	40
ЛИТЕРАТУРА	42

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВГН – верхняя граница нормы

ИМТ – индекс массы тела

ИРТ – иммуно-реактивный трипсин

КТ – компьютерная томография

МВ - муковисцидоз

МВТР - муковисцидозный трансмембранный регулятор

МЕ – международные единицы

МРИ - массо-ростовой индекс

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СД – сахарный диабет

СТЦ - среднепочечные триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

MRSA - Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, метициллин-резистентный стафилококк

SpO₂ – сатурация кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) - наследственное заболевание с поражением экзокринных желез внутренних органов. При муковисцидозе в патологический процесс в той или иной степени вовлечены все органы и системы, в большей степени страдают респираторная и пищеварительная системы. В Пермском крае частота встречаемости муковисцидоза по данным скрининга составляет около 1:13000 новорожденных. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу.

Долгое время больные муковисцидозом умирали преимущественно в раннем детстве. В последние годы, в связи с появлением специализированных центров и применением эффективных лекарственных препаратов, значительно увеличилась продолжительность жизни больных. Течение заболевания зависит от тяжести генетических вариантов гена CFTR, своевременности диагностики и регулярной комплексной терапии, жизненно-важной для пациента.

Длительные контакты между больными муковисцидозом в специализированных отделениях способствуют перекрестно-му инфицированию патогенными микроорганизмами между пациентами. Для ограничения контактов между больными возможно обследование пациентов в амбулаторных условиях.

ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗА

В настоящее время известен ген муковисцидозный трансмембранный регулятор (англ. CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), при поражении которого развивается заболевание МВ. Наиболее часто встречается генетический вариант delF508, но распространены и другие варианты.

С появлением возможности применения таргетных препаратов при МВ, в настоящее время крайне важно проводить генетическое исследование пациентам. При наличии клинических проявлений МВ у братьев и сестер пациентов с МВ, необходимо их также обследовать на МВ. Могут быть обследованы и родственники детородного возраста, так как в настоящее время возможна пренатальная диагностика этого заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

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 электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. Со стороны бронхолегочной системы густой секрет приводит к обтурации мелких бронхов и заселению патогенной микрофлоры в дыхательных путях. Возможны ателектазы, формирование бронхоэктазов, эмфизематозных изменений в легких. Характерно формирование хронического синусита и полипозного синусита.

Со стороны бронхолегочной системы густой секрет приводит к обтурации мелких бронхов и заселению патогенной микрофлоры в дыхательных путях. Возможны ателектазы, формирование бронхоэктазов, эмфизематозных изменений в легких. Характерно формирование хронического синусита и полипозного синусита.

Сгущение секрета поджелудочной железы приводит к нарушению выхода ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки и затруднению всасывания жиров и белков.

Густой вязкий секрет кишечника у новорожденных может приводить к обтурации дистальных отделов тонкой кишки меконием с формированием меконияльного илеуса. Обструкция дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишок вязкими каловыми массами у детей или взрослых приводит к синдрому дистальной интестинальной обструкции.

В результате сгущения желчи возможно поражение печени с формированием цирроза печени.

У взрослых пациентов возможно бесплодие в результате обструкции семенного канатика у мужчин или повышенной вязкости цервикального канала матки у женщин.

Секрет потовых желез у пациентов с МВ содержит повышенное количество хлора и натрия, что может приводить к электролитным расстройствам при перегреве детей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУКОВИСЦИДОЗА

Клиническая картина МВ зависит от характера патогенных вариантов гена CFTR, возраста пациента, микрофлоры дыхательных путей, осложнений и других факторов.

В грудном возрасте характерны:

- рецидивирующий кашель или одышка;
- повторные пневмонии;
- мекониальный илеус;
- отставание в физическом развитии;
- обильный «жирный» стул;
- выпадение прямой кишки;
- затяжная неонатальная желтуха;
- соленый вкус кожи.

В дошкольном возрасте к перечисленным симптомам присоединяются:

- стойкий кашель, часто с наличием гнойной мокроты;
- симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»;
- нарушение функции печени.

В школьном возрасте:

- хронический синусит;
- назальный полипоз;
- *P. aeruginosa* в мокроте;
- бронхоэктазы;
- панкреатит;
- цирроз печени;
- сахарный диабет.

У подростков перечисленные симптомы могут быть более выраженными. **У взрослых** пациентов также может наблюдаться бесплодие.

ДИАГНОСТИКА

С 2006г. в России проводится скрининг на МВ и обычно диагноз бывает установлен уже в возрасте 1 месяца.

При проведении скрининга в возрасте 24 - 48 часов жизни у доношенных новорожденных или на 7 день (144-168 часов) у недоношенных проводится забор крови на иммуно-реактивный трипсиноген (ИРТ). При повышенных показателях ИРТ (в Пермском крае выше 60 нг/мл), в медико-генетическое консультирование ГБУЗ ПК КДКБ у ребенка повторно запрашивается кровь для проведения ретеста. При повышенных показателях ИРТ при ретесте (выше 40 нг/мл), ребенка приглашают к генетику для проведения комплексного обследования, включая потовый тест и генетическое исследование.

При наличии высоких показателей ИРТ и нормальных значениях потового теста ребенок в течение года наблюдается с диагнозом «Неонатальная гипертрипсиногемия». В таких случаях при появлении признаков заболевания МВ требуется повторное направление ребенка к генетику.

Известны случаи, когда у детей с отрицательными показателями ИРТ в последующем был установлен диагноз МВ. Поэтому необходимо всех пациентов с симптомами, характерными для заболевания МВ направлять к генетику для проведения потового теста.

Основным методом диагностики МВ является потовый тест. Для подтверждения диагноза проводится поиск патогенных вариантов гена CFTR.

Оценка экзокринной функции поджелудочной железы проводится путем определения панкреатической эластазы-1 в кале. При снижении панкреатической эластазы-1 в кале и/или наличии нейтрального жира в копрограмме назначается заместительная терапия панкреатином в минимикросферах.

Состояние бронхолегочной системы оценивается при аускультации легких, рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки, функциональные возможности – при спирографии. Также важна оценка микрофлоры дыхательных путей.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МВ

В настоящее время определена тактика ведения пациентов в условиях региональных центров. После установления диагноза проводится комплексное обследование и назначается базисная терапия.

Дети, выявленные при неонатальном скрининге, после подтверждения диагноза наблюдаются у участкового педиатра и в региональном центре МВ.

В течение первых 3 месяцев жизни осмотр ребенка проводится каждые 2 недели (см. приложения 1, 2). Комплексное обследование включает:

- антропометрию – 1 раз в 2 – 4 недели;
- общий анализ крови (ОАК) – при постановке диагноза;
- копрограмму – 1 раз в месяц;
- микробиологическое исследование дыхательных путей (при постановке диагноза, далее - 1 раз в 3 месяца; по показаниям – ежемесячно);
- биохимический анализ крови (печеночные ферменты, амилаза, белковые фракции, электролиты, глюкоза) – при постановке диагноза, контроль электролитов крови в жаркое время года;
- панкреатическая эластаза-1 кала – при постановке диагноза МВ;
- исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости;
- УЗИ сердца – при постановке диагноза МВ;
- рентгенограмма грудной клетки – при постановке диагноза МВ;
- SpO₂ – при каждом осмотре.

В возрасте 3 – 6 месяцев проводится осмотр участковым педиатром. Осмотр в региональном центре муковисцидоза осуществляется 1 раз в месяц, предварительно проводятся обследования:

- антропометрия – 1 раз в 2 недели – 1 месяц;
- копрограмма – 1 раз в месяц;

- микробиологическое исследование дыхательных путей – 1 раз в 3 месяца (по показаниям – ежемесячно);
- SpO₂- при каждом осмотре.

С возраста 6 месяцев до 1 года осмотр в поликлинике по месту жительства – 1 раз в месяц. Осмотр в региональном центре муковисцидоза – 1 раз в 2 месяца с проведением обследований:

- антропометрия – 1 раз в 2 недели – 1 месяц;
- копрограмма – 1 раз в месяц;
- микробиологическое исследование дыхательных путей – 1 раз в 3 месяца (по показаниям – ежемесячно);
- SpO₂ - при каждом осмотре.

Пациентам старше 1 года проводятся обязательные ежегодные обследования:

- антропометрия;
- оак
- копрограмма;
- микробиологическое исследование мокроты;
- биохимический анализ крови (печеночные ферменты, амилаза, белковые фракции, электролиты, глюкоза);
- панкреатическая эластаза-1 кала (постановке диагноза, далее – ежегодно при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы);
- 25-ОН витамина Д в крови;
- Витамины А, Е,К, В12 – по показаниям;
- Коагулограмма – по показаниям;
- спирометрия, проба с бронхолитиком - с 6 лет;
- SpO₂;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- эластометрия печени – по показаниям;
- УЗИ сердца;
- ЭКГ;
- ЭГДС – по показаниям;
- пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) - с 10 лет;

- КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) – каждые 2 года;
- КТ пазух носа (с 5 лет) – по показаниям;
- консультация ЛОР-врача, гастроэнтеролога и др. специалистов – по показаниям.

В последующем в течение года ежеквартально контролируются:

- антропометрия;
- ОАК;
- копрограмма;
- микробиологическое исследование мокроты;
- спирометрия;
- SpO₂.

Особое внимание необходимо обратить на физическое развитие и микрофлору дыхательных путей. При снижении темпов физического развития необходима коррекция питания. При выявлении патогенной микрофлоры из дыхательных путей, в особенности *MRSA* (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, метициллин-резистентный стафилококк), *P.aeruginosa*, *Achromobacter spp.* или *B.ceracia*, необходимо как можно раньше направить пациента в центр МВ для назначения антибактериальной терапии.

Для исключения перекрестного инфицирования дыхательных путей пациентов с МВ, рекомендуется проводить основное комплексное обследование больных амбулаторно. Следует заранее планировать консультацию, чтобы исключить контакты между пациентами с МВ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с МВ комплексное. Включает базисную (постоянную) терапию, лечение обострений бронхолегочного процесса и коррекцию осложнений.

Базисная терапия

Диетотерапия – является одной из основных составляющих базисной терапии. Потребность в энергии должна быть на 20 – 100% выше, чем у здоровых сверстников (табл. 1).

Больные МВ должны иметь хороший физический статус. Для контроля физического развития необходимо регулярно (не реже 1 раза в 3 месяца) проводить измерение веса и роста с оценкой ИМТ.

Таблица 1. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии для детей с муковисцидозом
(Diets for Sick Children./ Francis D.E.M (ed.).-Oxford etc.: Blackwell, 1987)

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

В повседневной практике средние ориентиры дополнительных калорий должны быть выше рекомендуемых возрастных норм:

- в возрасте 1-2 года + 200 ккал в день
- детям 3-5 лет - + 200 ккал в день
- в 6-11 лет - + 600 ккал в день
- старше 12 лет - + 800 - 1000 ккал в день.

При фактической массе тела у ребенка ниже 25 перцентиля или МРИ менее 85%, отсутствии прибавки в весе или снижении массы тела на фоне адекватной диетотерапии за последние 6 месяцев наблюдения, могут быть использованы агрессивные методы кормления (через зонд или гастростому) с ночным кормлением.

Питание детей до 1 года

Для детей первых месяцев жизни оптимальным является грудное молоко.

При грудном вскармливании при недостаточных прибавках массы тела ребенка молоко рекомендуется обогащать фортификаторами или использовать сухие смеси на основе гидролизата белка и среднецепочечными триглицеридами (СТЦ). Смесь добавляется из расчета: 5 г сухой смеси на каждые 100 мл материнского молока.

При смешанном или искусственном вскармливании назначаются высококалорийные смеси, имеющие среднецепочечные триглицериды (отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей)

При удовлетворительных темпах физического развития используются обычные адаптированные молочные смеси, но не рекомендуются смеси с низким содержанием белка (1,1 – 1,3 г/100 мл)

При недостаточных прибавках массы ребенка применяются смеси с СЦТ.

Детям, получающим массивную антибактериальную терапию возможно введение адаптированной кисломолочной смеси или смеси, обогащенной пробиотиками в количестве до 1/3 суточного объема.

Прикормы

Детям с МВ прикорм вводится с 4-5 месяцев, при низких прибавках массы тела – раньше (табл. 3).

Используют: каши на сцеженном молоке или на смеси со сливочным маслом, овощные пюре с добавлением растительного масла, мясо.

Блюда прикорма подсаливают, так как при МВ у пациентов повышены потери соли с потом (табл. 2).

**Таблица 2. Суточные потребности в соли (NaCl)
у детей с МВ**

Вес ребенка/ температура окружающей среды	< 5 кг	5 – 10 кг	> 10 кг
20 °С	0,8 г/день	0,5 г/день	Минимум + 0,8 г/день/10 кг
25 °С	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день/10 кг
30 °С	2,8 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день/10 кг

Питание детей дошкольного и школьного возраста

Количество кормлений – 6 раз в день: 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин), 3 дополнительных (ланч, полдник, второй ужин).

В каждый прием пищи включаются животные белки, жиры, сложные углеводы (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые углеводы (фрукты, варенье, мед).

По показаниям рекомендуется в питании добавлять калорийные смеси с высоким содержанием белка и со среднецепочечными триглицеридами.

Детям с муковисцидоз-ассоциированным сахарным диабетом при недостаточности питания показаны специальные смеси с приставкой «Диабет».

При невозможности компенсировать стеаторею показаны масла, содержащие среднецепочечные триглицериды.

**Таблица 3. Рекомендуемые сроки введения прикормов
при муковисцидозе**

	4-4,5 мес.	5 мес.	5,5 мес.	6 мес.	7-8 мес.	8-9 мес.
Каша (на грудном молоке, молочное смеси или гидролизате белка)	+					
Масло сливочное	±					
Пюре овощное	±					
Масло растительное	+					
Творог	±					
Желток		+				
Пюре мясное			+			
Фруктовое пюре				+		
Сухари, хлеб					+	
Молоко для приготовления блюд						+
Кефир, йогурт						+

Ферменты поджелудочной железы

При муковисцидозе в качестве заместительной ферментной терапии используют панкреатин в виде минимикросфер. Необходимо применять ферменты во время еды в каждый прием пищи. Препарат нужно проглатывать целиком, не разжевывать и не раздавливать минимикросферы. Необходимы контроль веса ребенка, характер стула, копрограммы.

Детям грудного возраста панкреатин в минимикросферах назначается из расчета около 2500 – 3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что составляет 1/4 - 1/3 капсулы панкреатина по 10000 ЕД. Детям старше года - 2000 – 6000 ЕД/кг/сутки: 500 – 1000 ЕД/кг на основной прием пищи и 250 – 500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи.

Доза панкреатина не должна превышать 10000 ЕД/кг в день из-за опасности развития осложнения – стриктуры кишечника.

Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия проводится через небулайзеры. Очень важны очистка, дезинфекция, сушка и правильное хранение небулайзера. Первые ингаляции должны проводиться под контролем врача. Для ингаляций используют:

- дорназа альфа в дозе 2,5 мг 1 раз в день через небулайзер компрессорного типа ежедневно;
- гипертонический раствор NaCl – 3-7%, по 2-4 мл 2 раза в день;
- маннитол для ингаляций 400 мг 2 раза в день
- бронхолитики – используются при бронхиальной обструкции, перед ингаляциями гипертонического раствора или ингаляционного маннитола для профилактики развития бронхоспазма;
- антибиотики – используются ингаляционно при таких инфекциях дыхательных путей как *MRSA*, *P.aeruginosa* или *Achromobacter spp.*.

Ингаляции необходимо сочетать с кинезитерапией в следующей последовательности:

- ингаляция бронхолитика;
- ингаляция муколитика;
- кинезитерапия;
- ингаляция антибиотика (если назначен);
- ингаляция глюкокортикостероида (если назначен).

Кинезитерапия – специальные комплексы упражнений и дыхательной гимнастики. Кинезитерапия показана всем детям с МВ сразу после установления диагноза. Она проводится с целью очищения бронхов от вязкой мокроты. Очень важно проводить кинезитерапию регулярно!

Комплекс упражнений подбирается индивидуально, зависит от возраста, характера бронхолегочного процесса и осложнений. Длительность занятия в среднем 45 – 60 минут. Цель занятия – добиться хорошего отхождения мокроты.

Детям первых лет жизни применяют пассивную технику кинезитерапии: положения тела в которых улучшается эвакуация мокроты, контактное дыхание, массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием, занятия на мяче. Старшим детям проводится аутогенный дренаж, дренажное положение тела, гимнастика на мячах, аппаратные методы.

Пациентам с МВ целесообразно заниматься физкультурой с учетом их желаний, кроме видов спорта с повышенной травматизацией. В школе возможны занятия физкультурой в специальной группе.

Гепатопротекторы – при поражении печени используются препараты урсодезоксихолиевой кислоты. Они обладают гепатопротектными, желчегонными, холелитолитическими, гиполипидемическими, гипохолестеринемическими и иммуномодулирующими свойствами. Препарат принимают перед сном из расчета 15 – 30 мг /кг.

Жирорастворимые витамины – в связи с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, рекомендуется дополнительное введение витаминов А, Е, Д, К (табл. 4).

Противовоспалительная терапия

Макролиды – в малых дозах обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Их используют длительными курсами (более 6 месяцев) при хронической колонизации *P.aeruginosa* и при низких показателях функции внешнего дыхания. Рекомендовано назначение азитромицина по 250 мг (пациентам с весом менее 40 кг) или по 500 мг (пациентам с весом более 40 кг) через 2 дня на третий, между приемами пищи.

В тяжелых случаях используются системные глюкокортикоиды. При гиперреактивности бронхов возможно применение ингаляционных глюкокортикоидов.

Таблица 4. Рекомендуемые профилактические дозы жирорастворимых витаминов и бетакаротена для пациентов с МВ

Витамины	Дозировка (МЕ/сут)		Форма выпуска для РФ
<p>#Колекальциферол** (Витамин D)</p> <p><i>Нормальное содержание сывороточного 25 (ОН) D – более 30 – 100 нг/мл</i></p>	<p><i>Дети 1 года жизни</i> <i>1-3 года</i> <i>4-10 лет</i> <i>> 11 лет</i></p>	<p><i>1000-1500 МЕ/сут</i> <i>1500-2000 МЕ/сут</i> <i>2000-3000 МЕ/сут,</i> <i>от 2000 (лето, осень)</i> <i>до 4000 (зима, весна)</i> <i>МЕ/сут</i> <i>Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно корректироваться</i></p>	<p><i>1 капля = 500 МЕ (12,5 мкг)</i></p>
<p>#Альфа-Токоферола ацетат (капсулы, противопоказаны детям до 18 лет) или Витамин E (раствор для приема внутрь [масляный] противопоказан детям до 3 лет) Уровень соотношения а-токоферол: холестерин > 5,4 Мониторинг по показаниям, после изменения дозы</p>	<p>0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет</p>	<p>25 МЕ (18,4 мг) 50 МЕ (36,8 мг) 100 МЕ (73,5 мг) 100-200 МЕ (73,5 – 147,1 мг) 200-400 МЕ (147,1 – 294,1 мг)</p>	<p><i>30% масляный р-р:</i> <i>1 капля = 6,5 МЕ (4,8 мг)</i> <i>10% масляный р-р:</i> <i>1 капля = 2 МЕ (1,47 мг)</i> <i>Масляный раствор в капсулах 100 МЕ(73,5 мг) , 200 МЕ (147,1 мг) , 400 МЕ(294,2 мг)</i></p>
<p>#Менадиона натрия бисульфит (Витамин К) (таблетки противопоказаны до 3 лет, раствор для внутримышечного введения – без возрастных ограничений) Протормбиновое</p>	<p>0 – 1 год: 0,3 – 1 мг/сут Старше 1 года: 1 – 10 мг/сут При патологии печени: 10 – 15 мг/сут</p>	<p><i>1 таблетка 15 мг</i></p>	

<i>время, уровень витамина К в крови</i>		
Ретинол** (Вит. А ₁)	Начинать с низких доз. Подбирать по уровню в сыворотке крови (ежегодный контроль)	
<i>Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ Мониторинг по показаниям, после изменения дозы Тест при планировании беременности</i>	0-1 год 1-6 лет 7 лет и старше	1650 МЕ (0,5 мг) 3300 МЕ (1 мг) 5000 МЕ (1,5 мг)
Бетакаротен (Бета-каротин)	Начать с 1 мг/кг х сут – 12 недель, далее поддерживающая доза – 10 мг/сут	<i>1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1,5 мг) 1 драже = 3300 МЕ (1 мг) 1 капсула = 12000 МЕ (3,6 мг)</i> <i>1 капля = 1 мг</i>

Санация верхних дыхательных путей

Поражение слизистой полости носа при МВ ухудшает качество жизни пациентов, может быть источником бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. В лечении используются: промывание полости носа физиологическим раствором с помощью назального душа, ингаляций с помощью небулайзера «Пари синус», сосудосуживающие препараты, по показаниям – глюкокортикостероидные средства, дорназа альфа. При полипозном синусите возможно хирургическое лечение. Необходимы регулярные консультации ЛОР-врача 1 – 2 раза в год.

Лечение обострений бронхолегочного процесса

При первых признаках обострений бронхолегочного процесса назначается антибактериальная терапия с учетом микрофлоры дыхательных путей. Для этого ежеквартально необходимо проводить исследование мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. При невозможности откашливания мокроты возможен забор секрета из глубоких отделов задней стенки глотки. Микробиологическое исследование мок-

роты необходимо проводить 1 раз в 3 месяца, при контроле эрадикации *MRSA*, *P.aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *B.ceracia* – чаще.

Антибактериальная терапия – применяется при обострениях бронхолегочного процесса и профилактически при ОРВИ, при первом высеве из мокроты *MRSA*, *P.aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *B.ceracia* с целью предупреждения развития хронической инфекции, а при хронической синегнойной инфекции – для предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса. Используются следующие пути введения антибиотиков: *per os*, внутривенно, ингаляционно.

Признаки обострения бронхолегочного процесса:

- усиление кашля;
- появление ночного кашля;
- увеличение количества мокроты;
- гнойный характер мокроты;
- одышка;
- лихорадка;
- ухудшение аппетита;
- снижение веса;
- быстрая утомляемость при физической нагрузке.

При нетяжелом обострении или ОРВИ при высеве из мокроты:

***S.aureus* или *H.influenzae*:** на амбулаторном этапе *per os* можно использовать:

- амоксициллин;
- азитромицин;
- кларитромицин;
- цефаклор;
- цефиксим.

При *P.aeruginosa*:

- тобрамицин ингаляционно;
- колистиметат натрия ингаляционно;

- ципрофлоксацин per os.

При *V. serasia*: при нетяжелом обострении:

- хлорамфеникол;
- доксициклин детям старше 12 лет;
- котримоксазол;
- ингаляции цефтазида.

Таргетная терапия (CFTR модуляторы)

В настоящее время в мире в клинической практике используются 4 таргетных препарата (CFTR модулятора) для терапии муковисцидоза, из них пока только ивакафтор+лумакафтор зарегистрирован в Российской Федерации.

В России с 2021 года фонд «Круг добра» обеспечивает пациентов с МВ в возрасте до 18 лет препаратами ивакафтор + лумакафтор и элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор согласно инструкциям к препаратам и критериям фонда.

При решении вопроса об обеспечении пациента таргетной терапией за счет средств фонда «Круг добра», рекомендовано направить заявку в фонд (<https://фондкругдобра.рф>).

При применении CFTR модуляторов показана оценка развития нежелательных реакций (табл. 5).

Таблица 5. Критерии оценки безопасности таргетной терапии

Критерий	Сроки оценки критериев безопасности терапии					
	Старт (до нача- ла)	1 ме- сяц	3 ме- сяца	6 ме- сяцев	9 ме- сяцев	12 ме- сяцев
Артериальное давление (старше 12 лет)	+		+			+
Осмотр офтальмолога катаракта: не должна формироваться катаракта	+			+		+
Биохимия крови (не должен повышаться):						
АЛТ	+	+	+	+	+	+
АСТ	+	+	+	+	+	+
Билирубин	+	+	+	+	+	+

Примечание: + - обязательно к измерению

Показания для прекращения таргетной терапии:

1. При повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВНГ) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.
2. При выявлении катаракты.

При МВ пациенты получают множество лекарственных препаратов, поэтому необходимо регулярно контролировать правильность их приема во избежание ошибок в лечении в домашних условиях!

Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом:

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, 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.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Гастроэзофагеальный рефлюкс развивается в результате постоянного кашля у больных муковисцидозом. Клинические проявления: изжога; отрыжка воздухом, кислым, горьким; регургитация; симптом «мокрого пятна»; дисфагия. Диагностика: рентгенологическое обследование эндоскопическое исследование, внутрипищеводная рН-метрия по показаниям. Необходима консультация гастроэнтеролога.

Назальные полипы развиваются в основном в результате хронического воспаления слизистой полости носа. Клинические проявления: затруднения носового дыхания. Показана консультация ЛОР-врача, рентгенологическое обследование. В лечении используются назальные глюкокортикостероиды, дорназа альфа интраназально через аппарат «Пари синус», при неэффективности – хирургическое лечение.

Сахарный диабет развивается при поражении островков Лангерганса поджелудочной железы. Клинические проявления: жажда, полиурия, полидипсия, снижение веса. Для своевременной диагностики муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета всем пациентам с 10 лет проводится тест толерантности к глюкозе. При подтверждении сахарного диабета в лечении используется инсулин. В диете ограничиваются легкоусвояемые углеводы при сохранении высокой калорийности пищи, количество жиров не ограничивается. Необходимо наблюдение эндокринолога.

Хроническое легочное сердце может развиваться при тяжёлых заболеваниях легких. Клинические проявления: одышка, повышение частоты сердечных сокращений, появление утомляемости, синкопальные состояния при физической нагрузке или эмоциональном напряжении, приступы боли в грудной клетке, боли или чувство тяжести в правом подреберье. Следует проводить обследование сердечно-сосудистой системы ежегодно. Показано наблюдение кардиолога.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез – развивается у больных с поражением легких при муковисцидозе. Клинические проявления: одышка, повышение эозинофилов в крови. Для диагностики проводится определение общего иммуноглобулина Е, антител к аспергиллам, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. В лечении применяются преднизолон, противогрибковые препараты. Для профилактики необходимо избегать пребывания в сырых помещениях, не допускать наличия плесени в ванных комнатах!

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Синдром потери соли (синдром псевдо-Барттера) – развивается при муковисцидозе при выраженном потоотделении. Потеря соли с потом приводит к нарушению электролитного обмена и метаболическому алкалозу. Клинические проявления: отсутствие прибавки в весе, потеря веса, гипотония, судороги, потеря сознания. Лабораторно определяется гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз. При подозрении на синдром псевдо-Барттера необходимо срочно вызвать бригаду скорой помощи, введение солевых растворов, госпитализировать пациента. После стабилизации состояния продолжается лечение препаратами калия и натрия *per os* с последующей постепенной отменой под строгим контролем электролитов в крови. Для орального приема применяется 4% или 10% раствор КСl. Возможно сочетание с калийсберегающим диуретиком Верошпироном. Отмена препаратов допустима только после формирования способности удерживать нормальную концентрацию электролитов и нормализацию весовой кривой. Продолжительность лечения от 1 месяца до 1 года. В связи с высокой летальностью от электролитных нарушений при муковисцидозе, противопоказаны тепловые процедуры, бани, сауны, перегревание больных. При гипертермии, диарее и в жаркое время показано обильное питье, дополнительное введение соли.

Обструкция дистальных отделов тонкой кишки развивается в результате закупорки полости кишечника вязкими каловыми массами. Клинические признаки кишечной непроходимости: болевой синдром, рвота, задержка стула, пальпируемая увеличенная слепая кишка, уровни жидкости на обзорной рентгенограмме. Необходимо лечение в условиях стационара под наблюдением хирурга.

Кровохарканье возможно при кровотечениях из пораженных бронхов, легких, ЛОР-органов и при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода. Возможны кровотечения при нарушении системы коагуляции при поражении печени при муковисцидозе. Клинические проявления: выделение пенистой крови через носо- или ротоглотку с кашлевыми толчками. Необходима экстренная госпитализация в пульмонологическое отделение или в отделение реанимации.

Пневмоторакс – скопление воздуха в плевральной полости, может стать угрозой для жизни больного. Клинические проявления: боли в груди, бледность кожных покровов, одышка. При аускультации легких дыхание на стороне повреждения резко ослаблено, при перкуссии - звук с коробочным оттенком. Может определяться подкожная эмфизема. Показана срочная госпитализация в хирургическое отделение.

ВАКЦИНАЦИЯ И ИММУНОДИАГНОСТИКА

Вакцинопрофилактика проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ. Дополнительная вакцинация от пневмококковой инфекции, гриппа. Вакцинацию проводить в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Хроническое поражение бронхолегочной системы предполагает инфицирование микобактериями туберкулеза у больных муковисцидозом. Иммунодиагностика туберкулеза должна проводиться 2 раза в год.

ПРОГНОЗ

Заболевание муковисцидоз – хроническое, прогрессирующее и неизлечимое. Очень важно активное регулярное обследование и непрерывное комплексное лечение. В настоящее время пациенты доживают до взрослого возраста, ведут активный образ жизни, создают свои семьи, имеют детей.

ВОПРОСЫ КОНСУЛЬТАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ:

Консультативная поликлиника ГБУЗ ПК «КДКБ»

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 22
- Телефоны: +7 (342) 221-76-01, +7 (342) 221-53-82

ВОПРОСЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ в ГБУЗ ПК КДКБ:

Пульмонологическое отделение

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 17
- Телефон: +7 (342) 221-59-75

Детское отделение экстренной хирургии

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 17
- Телефон: +7 (342) 221-70-98

Приемное отделение №1

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 17
- Телефон: +7 (342) 221-71-16

Детское отделение нефрологии, гастроэнтерологии, иммунологии-аллергологии

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 22
- Телефон: +7 (342) 221-69-67

Детское отделение оториноларингологии

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 22
- Телефон: +7 (342) 221-58-61

Отделение патологии новорожденных и детей первого года жизни

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 22
- Телефон: +7 (342) 221-87-16

Приемное отделение №2

- Адрес: г. Пермь, ул. Баумана, 22
- Телефон: +7 (342) 221-82-32

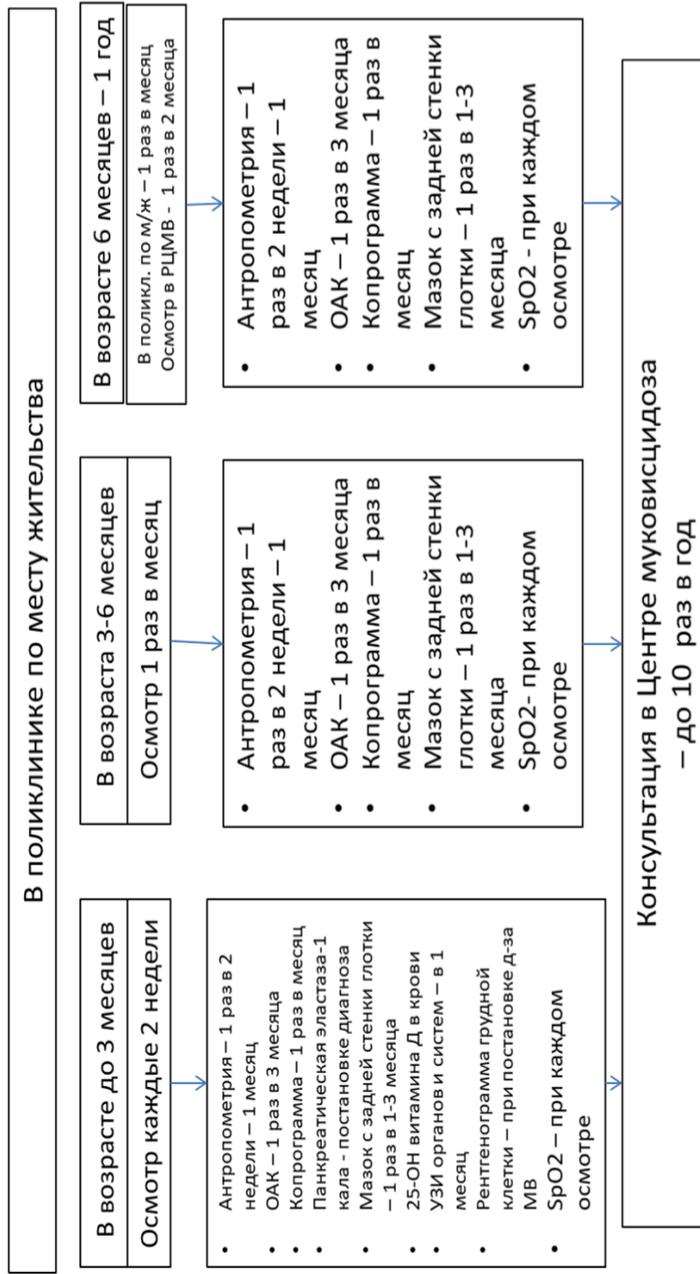
Правила госпитализации в ГБУЗ ПК «КДКБ»:

<https://permkdkb.ru/patients/pravila-gospitalizatsii-v-gbuz-pk-kdkb>

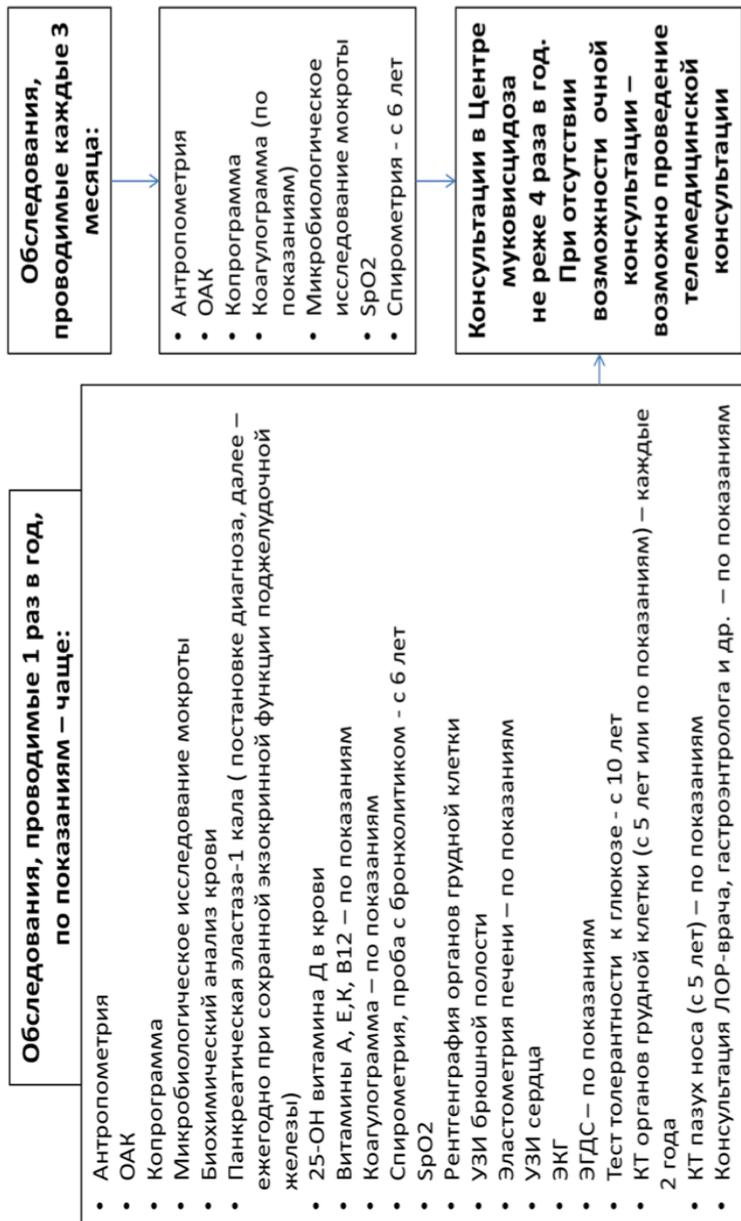
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

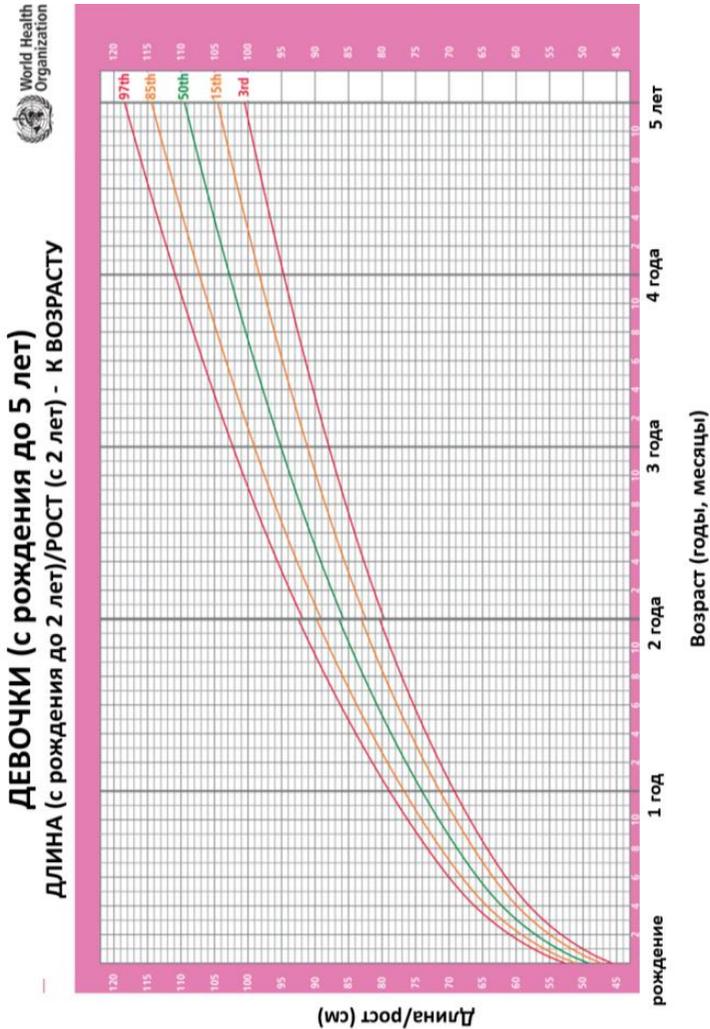
Тактика наблюдения больных МВ в возрасте до 1 года в поликлинике



Тактика наблюдения пациентов с муковисцидозом старше 1 года

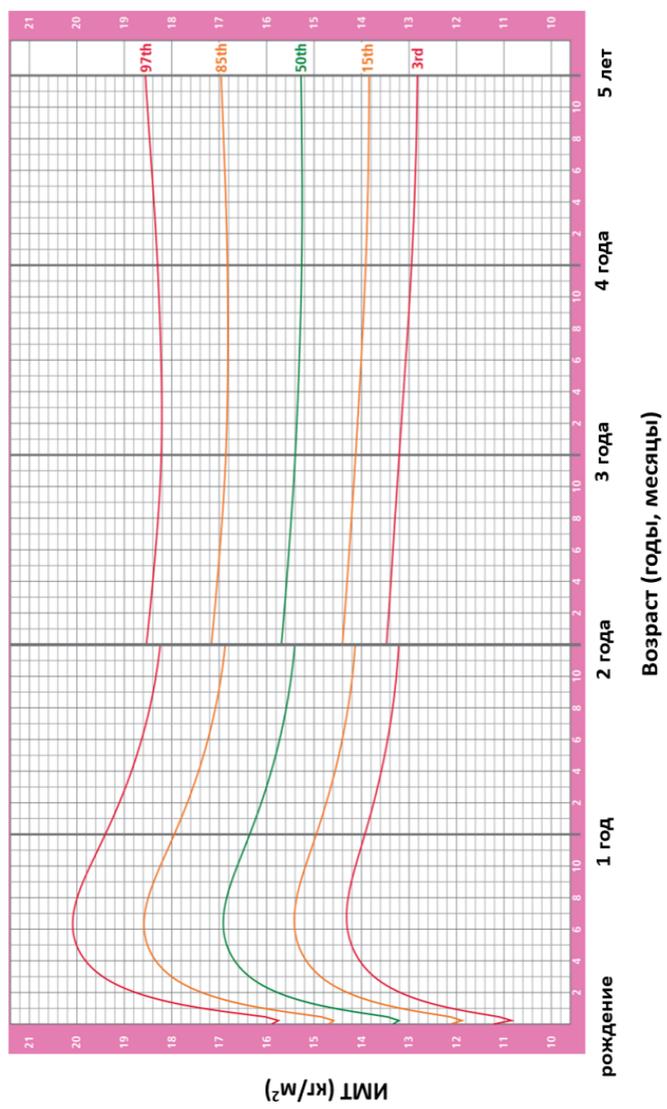


**ГРАФИКИ ПРОЦЕНТИЛЕЙ ДЛИНЫ ТЕЛА/РОСТА И ИМТ
ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ВОЗРАСТЕ ДО 19 ЛЕТ**
(<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age> <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>)





Девочки (с рождения до 5 лет) ИМТ - К ВОЗРАСТУ



ИМТ (кг/м²)

рождение

1 год

2 года

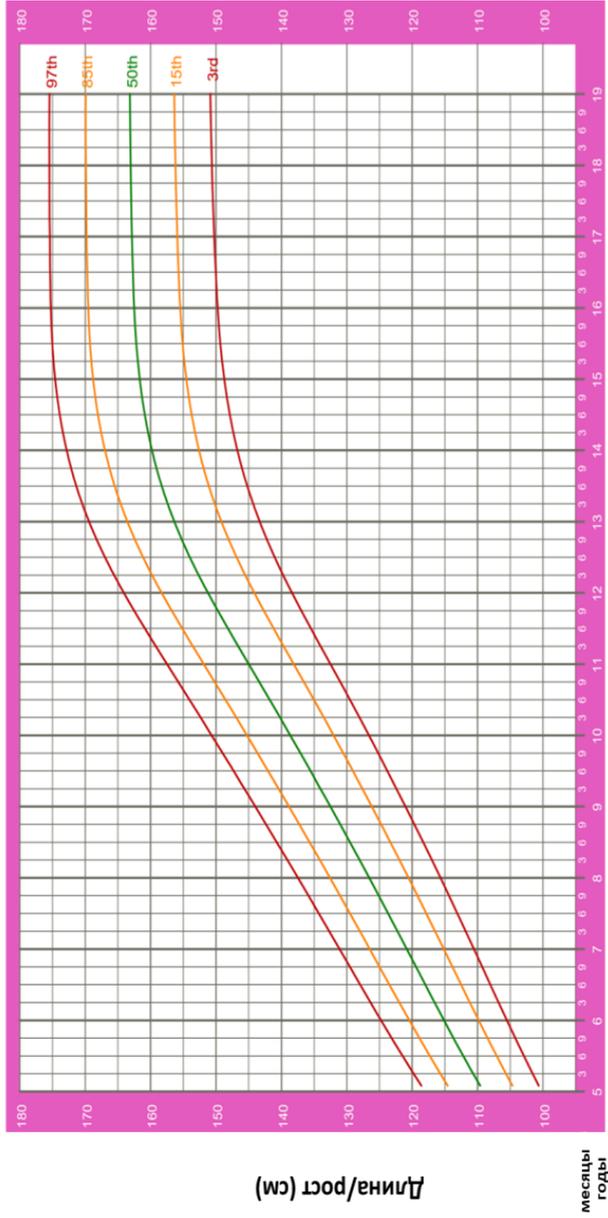
3 года

4 года

5 лет

Возраст (годы, месяцы)

Девочки 5-19 лет РОСТ - К ВОЗРАСТУ



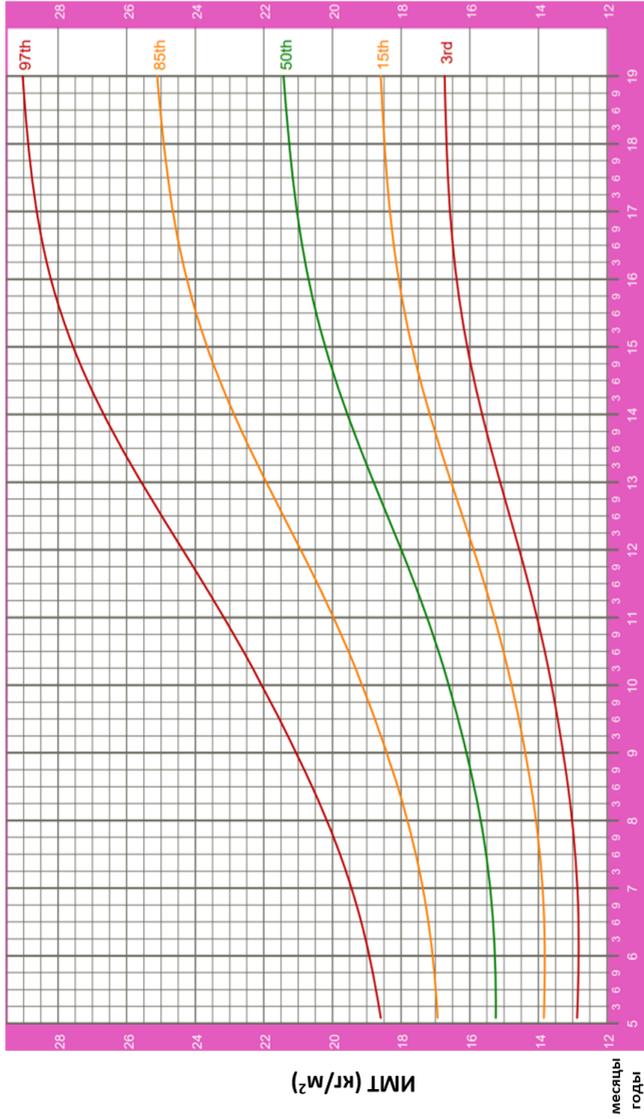
Возраст (годы, месяцы)

Длина/рост (см)

месяцы
годы



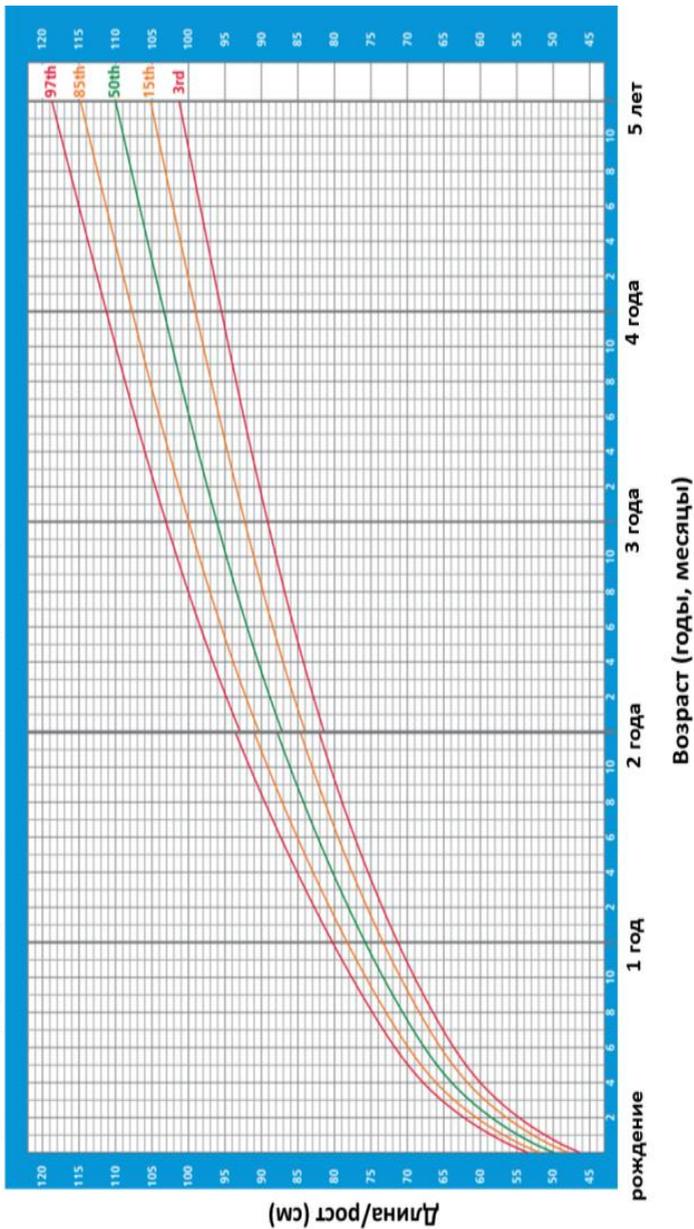
Девочки 5-19 лет ИМТ- К ВОЗРАСТУ





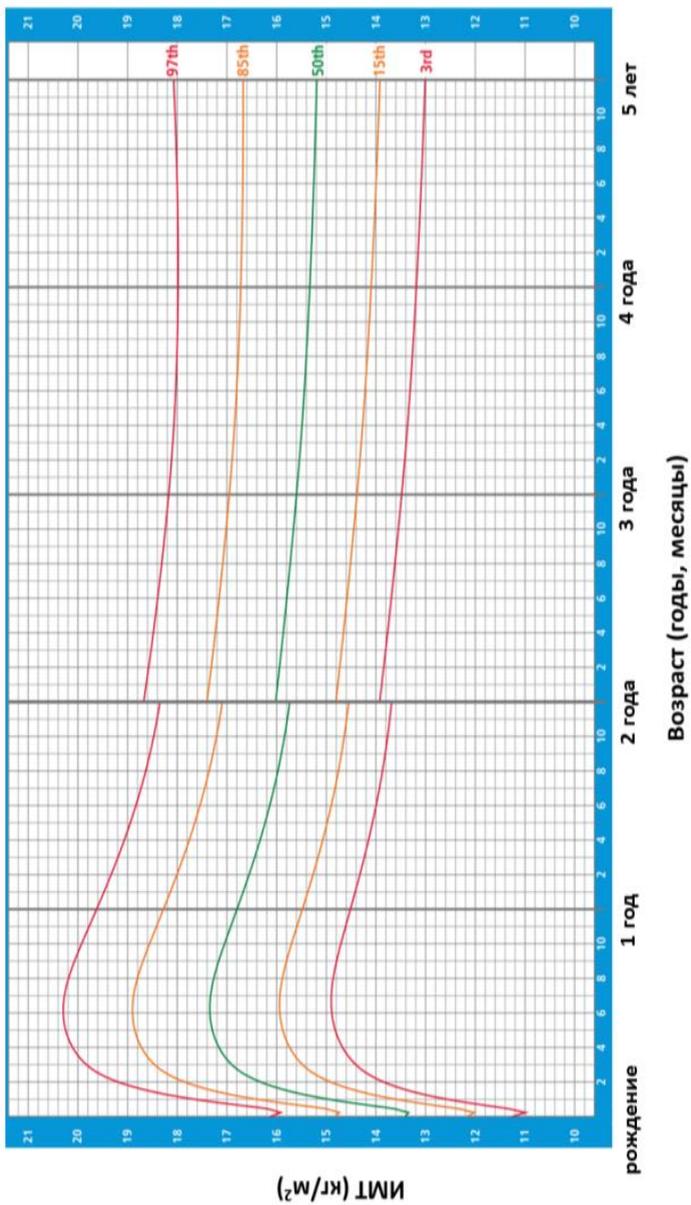
Мальчики (с рождения до 5 лет)

ДЛИНА (с рождения до 2 лет)/РОСТ (с 2 лет) - К ВОЗРАСТУ



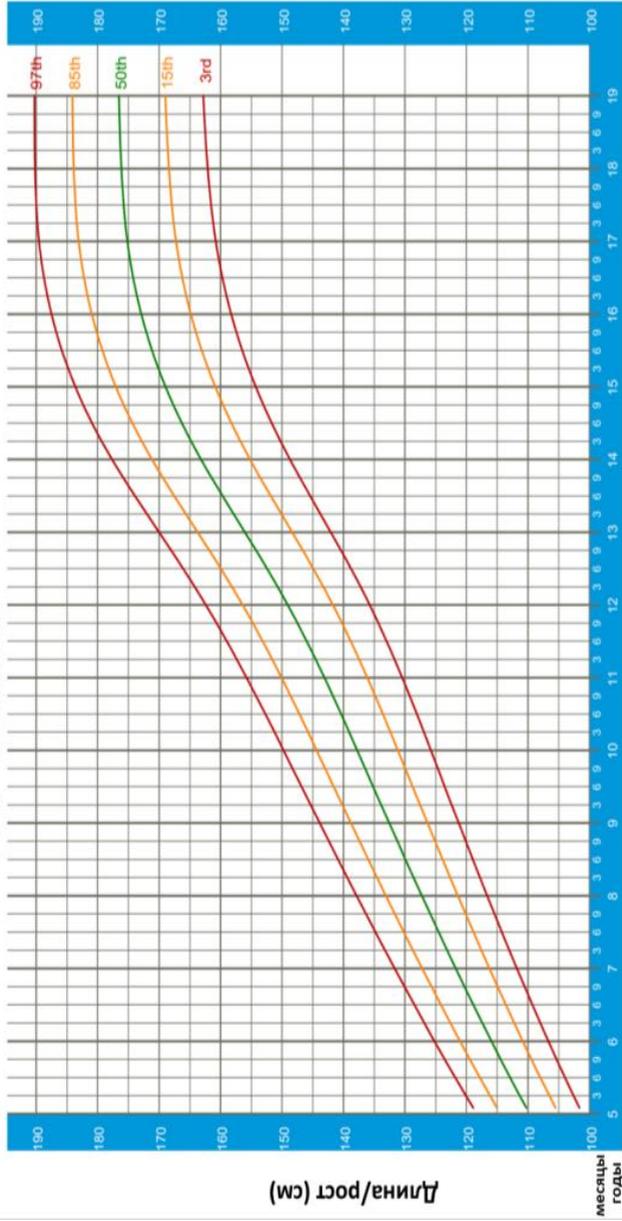
Мальчики (с рождения до 5 лет)

ИМТ - К ВОЗРАСТУ





Мальчики 5-19 лет РОСТ - К ВОЗРАСТУ

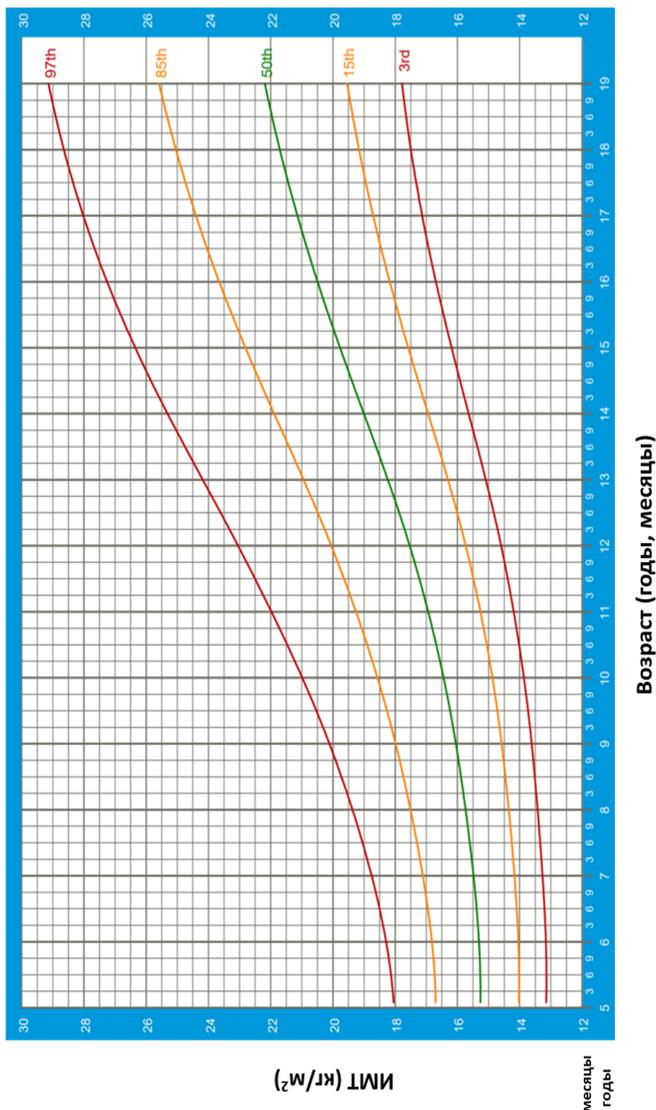


Возраст (годы, месяцы)

Длина/рост (см)



Мальчики 5-19 лет ИМТ- К ВОЗРАСТУ



На сайте ВОЗ представлены нормативные значения роста и веса для детей в виде таблиц и кривых как для возрастной группы от 0 до 5 лет (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>) так и для детей 5–19 лет (<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>).

ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ ПИТАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ИМТ

ИМТ рассчитывается по следующей формуле:

ИМТ = масса тела (кг) : рост (в метрах)².

Пример: рост – 125,2 см, масса тела – 21,4 кг.

ИМТ = 21,4 кг : 1,252²м = 13,7 кг/м².

Для оценки физического развития можно пользоваться различными компьютерными программами / медицинскими калькуляторами. Детские эндокринологи рекомендуют использовать для оценки физического развития детей в возрасте 2–5 лет программное средство ВОЗ «Anthro», а для детей в возрасте 5–18 лет – «AnthroPlus Software». Программа рассчитывает центили и SDS роста, массы тела и индекса массы тела для данного возраста и пола. При использовании программ «Anthro» и «AnthroPlus» цветовая индикация помогает в интерпретации показателей (зеленый цвет – норма, желтый – избыточная масса тела, красный – ожирение).

Для оценки антропометрических показателей используйте «Anthropometric Calculator», а для мониторинга пациента – «Individual Assessment».

Диагностические критерии сахарного диабета (СД) и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л ¹	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма ²
НОРМА		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет³		
Натощак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение ⁴	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
	< 7,8	< 7,8

¹ Диагностика проводится на основании лабораторных определенных уровня гликемии.

² Возможно использование сыворотки.

³ Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

⁴ При наличии классических симптомов гипергликемии.

Правила проведения ПГТТ: ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно пред-

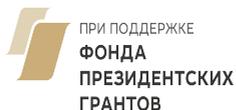
шествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить раствор глюкозы. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). Необходимое количество глюкозы растворяют в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз), 2021.
2. Методические рекомендации «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)», 2022.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" (Зарегистрирован 13.07.2022 № 69251).
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. - 10-й выпуск (дополненный). - М.; 2021.



**ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
имени академика Е. А. Вагнера

Издание напечатано в рамках проекта "Навстречу жизни", реализованного Пермской региональной общественной благотворительной организацией "Общество помощи инвалидам и больным редкими заболеваниями "МечтаЯжить" с использованием гранта Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов

614010, г Пермь, ул. Героев Хасана, 9а, офис 7, тел: +79024792513
АБСОЛЮТНАЯ РЕКЛАМА, Пермяков Сергей Анатольевич,
№ 6824139 07.09.2021, ИНН 590601268003

Тираж 50 экземпляров

