

Российское общество медицинских генетиков
Российское респираторное общество
Союз педиатров России
Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»

Национальный консенсус
«Муковисцидоз: определение,
диагностические критерии, терапия»

Координаторы:

Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов



Москва

2016

Содержание

Список экспертов	2
Обращение координаторов проекта	5
Введение	6
Список сокращений	7
1. Классификация заболевания	10
2. Диагностика муковисцидоза	15
3. Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе	27
4. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе	47
4.1. Микробиологические свойства основных возбудителей хронической респираторной инфекции при муковисцидозе	48
4.2. Алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции	52
4.3. Эпидемиология хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом	57
4.4. Профилактика перекрестной инфекции	61
5. Терапия муковисцидоза	66
5.1. Ингаляционная терапия	66
5.2. Антибактериальная терапия	74
5.3. Диета и ферментная терапия. Витамины	100
5.4. Противовоспалительная терапия	127
6. Осложнения муковисцидоза	133
6.1. Остеопороз	133
6.2. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет	148
7. Иммунизация больных муковисцидозом	156
8. Трансплантация при муковисцидозе	165
8.1. Трансплантация легких	165
8.2. Трансплантация печени	170
9. Организация медицинской помощи больным МВ. Центр муковисцидоза	175
10. Уровень убедительности доказательств целесообразности применения рекомендаций Консенсуса	182
Приложения	184
Протокол заседания экспертного совета по принятию Консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»	200
Лист голосования заседания экспертного совета по принятию Консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»	203

Эксперты Консенсуса
«Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

ФИО	Должность	Место работы	Адрес
Амелина Елена Львовна	Заведующая лабораторией муковисцидоза, к.м.н.	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Ашерова Ирина Карловна	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница №1	150003, Ярославль, пр. Ленина, д. 12/76
Аветисян Лусине Ремуальдовна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, к.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Баранова Ирина Александровна Раздел «Остеопороз»	Профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, д.м.н.	Государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Волков Игорь Константинович	Профессор кафедры детских болезней, д.м.н.	ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4
Воронкова Анна Юрьевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Галицкая Марина Геннадьевна Раздел «Иммунизация»	Врач-педиатр, к.м.н. АО «Семейный доктор»	ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России	Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Гембицкая Татьяна Евгеньевна	Заведующая отделением терапевтической пульмонологии, профессор, д.м.н.	НИИ пульмонологии ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»	197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Гинтер Евгений Константинович	Научный руководитель, академик РАН, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Головинский Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	К.м.н., торакальный хирург, ведущий научный сотрудник	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Готье Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	Директор, академик РАН, Главный трансплантолог Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Жилкин Илья Владимирович Раздел «Трансплантация»	Врач-педиатр клинико-диагностического отделения, к.м.н.	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Зинченко Рена Абульфазовна, Раздел «Генетика»	Заместитель директора по научной работе, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Иващенко Татьяна Эдуардовна Раздел «Генетика»	Ведущий научный сотрудник, профессор, д.б.н.	«НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН	199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Ильенкова Наталья Анатольевна	Заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО, профессор, д.м.н.	Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого	660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Капранов Николай Иванович	Главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Каримова Ирина Петровна	К.м.н., главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Челябинской области, зав. пульмонологическим отделением	ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»	454076, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А

Каширская Наталия Юрьевна	Главный научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Кондратьева Елена Ивановна	Зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Костылева Мария Николаевна Раздел «Терапия»	Зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ РДКБ, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Красовский Станислав Александрович	Старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, к.м.н.	ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ Москвы ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32 115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Крылова Наталья Анатольевна Раздел «Сахарный диабет»	Научный сотрудник лаборатории муковисцидоза	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Куцев Сергей Иванович	Директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, д.м.н., чл.-корр. РАН	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Мерзлова Нина Борисовна	Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, профессор, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» МЗ РФ	614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Назаренко Людмила Павловна	Заместитель директора по лечебной работе, профессор, д.м.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	Директор НИИ педиатрии, заместитель директора ФГАУ «НЦЗД», академик РАН, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Неретина Алла Федоровна	Профессор кафедры педиатрии, д.м.н.	Воронежская государственная медицинская академии им. Н.Н. Бурденко	394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Никонова Виктория Сергеевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Одиноква Ольга Николаевна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Старший научный сотрудник, к.б.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Орлов Александр Владимирович	Зав. отделением пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ, к.м.н.	ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»	94156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2
Павлов Александр Евгеньевич Раздел «Генетика муковисцидоза»	Директор	ООО «Парсек Лаб»	199053, Санкт-Петербург, Биржевая линия, д. 16
Петрова Ника Валентиновна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Ведущий научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Поляков Александр Владимирович Раздел «Генетика муковисцидоза»	Зав. лабораторией ДНК-диагностики, д.б.н., профессор	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Постников Сергей Сергеевич Раздел «Терапия»	Профессор кафедры клинической фармакологии, академик РАЕН	ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Протасова Татьяна Александровна	Заведующая педиатрическим отделением для детей раннего возраста	ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева	650000, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22
Семькин Сергей Юрьевич	Заведующий отделением педиатрии, к.м.н.	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России	117513, Москва, Ленинский пр., д. 117
Сергиенко Диана Фикретовна	Доцент кафедры факультетской педиатрии, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Астраханская медицинская академия» Минздрава России	414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
Симонова Ольга Игоревна Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Таточенко Владимир Кириллович Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Главный научный сотрудник отделения пульмонологии, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Боровик Татьяна Эдуардовна Раздел «Диетотерапия»	Заведующая отделением питания здорового и больного ребенка, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Рославцева Елена Александровна Раздел «Диетотерапия»	Старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка, к.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Цирульниковая Ольга Мартеновна Раздел «Трансплантация»	Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Чернуха Марина Юрьевна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, д.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Чучалин Александр Григорьевич	Директор, академик РАН, профессор	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Шабалова Лидия Абрамовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Шагинян Игорь Андроникович Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, д.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Шерман Виктория Давидовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Обращение координаторов проекта

Уважаемые коллеги!

По инициативе ФБГНУ МГНЦ и Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» в 2014 году был создан экспертный совет по муковисцидозу для разработки Консенсуса по актуальным аспектам этого заболевания. Комитет работал практически три года над созданием единого документа и выработкой аргументированных решений по основным вопросам диагностики и терапии заболевания.

По мере создания отдельных фрагментов осуществлялась их публикация. В настоящее время Консенсус завершен и подготовлено издание в виде отдельной брошюры. Его выпуск необходим для подготовки и утверждения новых клинических рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению муковисцидоза в РФ. Консенсус готовили 47 экспертов в различных областях медицины. Консенсус обсуждался на конгрессах Респираторного общества (2015, 2016), конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2013, 2015, 2016), в школах по муковисцидозу (2014-2016), на 12-м Национальном конгрессе по муковисцидозу (2015), заседаниях экспертов, на страницах журналов («Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского, 2014; «Педиатрическая фармакология», 2015; «Врач», 2016; «Медицинская генетика», 2016). Окончательное голосование было проведено 8-9 декабря 2016 года.

Координаторы проекта в лице проф. Е.И. Кондратьевой, проф. Н.Ю. Каширской, проф. Н.И. Капранова выражают искреннюю признательность всем членам экспертного совета за их высококвалифицированную и трудоемкую работу и надеются, что разработанный Консенсус будет полезен для повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы муковисцидоза, так и широкого круга педиатров, терапевтов, генетиков, пульмологов, гастроэнтерологов и других врачей, оказывающих практическую помощь больным данного контингента.

С уважением,

проф. Е.И. Кондратьева,
проф. Н.Ю. Каширская,
проф. Н.И. Капранов

Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), в результате чего хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи.

МВ – это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев). Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию, ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в итоге к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхиолиты), как правило, заканчиваются формированием «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления.

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием. С увеличением продолжительности жизни частота осложнений и сопутствующих заболеваний также увеличивается по мере взросления больного. При прогнозировании 5-летней выживаемости при муковисцидозе учитываются показатели функции внешнего дыхания (ФВД), сохранность панкреатической функции, нутритивный статус, микробный пейзаж, наличие сахарного диабета, частота обострений в течение года. Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикаторами плохого прогноза.

Развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом:

- ДНК-диагностика (вид мутации позволяет прогнозировать клиническое течение такого заболевания, как панкреатическая недостаточность; ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена определяют выбор этиопатогенетического препарата).
- Компьютерная томография дает возможность точно диагностировать объем и вид поражения легких, что определяет выбор терапии.
- Микробиологическая диагностика и мониторинг вида и типа микробного возбудителя, его резистентности к антимикробной терапии позволяют индивидуализировать назначение антибактериального препарата.
- Фармакогенетическое обследование определяет характер метаболизма лекарств, прежде всего антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а для лиц с медленным выведением – возникновение побочных действий, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

Список сокращений

- АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
 АБТ – антибактериальная терапия
 АКП – альтернирующие короткие курсы преднизолона
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АМГ – аминогликозиды
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
 ВБИ – внутрибольничная инфекция
 ВДОСП, СВАВД – генетические особенности врожденного двустороннего отсутствия
 семьявыносящих протоков
 ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
 ГК – гиалуроновая кислота
 ГП1 – нагрузка глюкозой
 ГПН – глюкоза плазмы натоцак
 ДМ – доказательная медицина
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДЦПНЖК – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЖСА – желточно-солевой агар
 ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
 ИМТ – индекс массы тела
 ИРТ – иммунореактивный трипсин
 КДЦ – консультативно-диагностический центр
 КОС – коагулазоотрицательный стафилококк
 КС – кортикостероиды
 КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
 МВ – муковисцидоз
 МЕ – международные единицы
 МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
 МЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет
 МИ – мекониевый илеус
 МК – максимальная концентрация антибиотика
 МПК – минеральная плотность кости

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 МСЭ – медико-социальная экспертиза
 НвА1с – гликированный гемоглобин
 НДП – нижние дыхательные пути
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
 НФМО – неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы
 ОГК – органы грудной клетки
 ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
 ОФВ1, FEV1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПГД – преимплантационная генетическая диагностика
 ПД – пренатальная диагностика
 ПЖ – поджелудочная железа
 ПН – панкреатическая недостаточность
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РС – респираторная синцитиально-вирусная инфекция
 СД – сахарный диабет
 СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции
 ССП – скорая специализированная помощь
 СТТГ – стандартный тест толерантности к глюкозе
 СЦТ – среднепочечные триглицериды
 ТП – трансплантация печени
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФК – фиброзная колонопатия
 ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 ЭПН – экзокринная панкреатическая недостаточность
A. xylosoxidans – *Achromobacter xylosoxidans*
 Всс – *Burkholderia cepacia* complex
 ВССА – *Burkholderia cepacia* complex selective agar

CFA – коэффициент поглощения жира
CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора
 CGMS – Continuous Glucose Monitoring System
 Cl – ионы хлора
 DXA – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
 ECTS – Европейское общество кальцифицированной ткани
 ESHG – European Society of Human Genetics – Европейское общество генетики человека
 ESHRE – Европейский совет по репродукции и эмбриологии человека
 FDA – Food and Drug Administration
 FE1 – фекальная панкреатическая эластаза-1
 HCO_3^- – ионы бикарбонатов
 HGVS – Human Genome Variation Society
 IL-1 – интерлейкин-1
 IL-6 – интерлейкин-6
 IL-8 – интерлейкин-8
 IOF – Международный фонд остеопороза
 IQR – медиана массы тела
 ISCD – Международное общество по клинической денситометрии
M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*
MAC – *Mycobacterium avium* complex
 MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight
 MRSA – метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка
 NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам
 NTM – *Nontuberculous mycobacteria*
P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*
 PEP – positive expiratory pressure
 RANKL – рецептор активатора ядерного фактора каппа-бета
S. aureus – *Staphylococcus aureus*
 TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
 Z-scores, SD – стандартные отклонения

1. Классификация муковисцидоза

Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза используют в настоящее время следующую классификацию [1, 2, 3, 4, 5]: Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания*) – E84.8.

Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания**) – E84.0.

Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*****:

- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы.

С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза. Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и международного опыта предложена классификация муковисцидоза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

Основные формулировки:

Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (в МКБ-10 – E84.8. Кистозный фиброз с другими проявлениями). Соответствует классическому муковисцидозу с панкреатической недостаточностью с осложнениями и без них. В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000) соответствует смешанной форме заболевания.

Изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза [2, 3]. Код E84.1 – кистозный фиброз с кишечными проявлениями – не рекомендуется использовать.

Муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (в МКБ-10 – E84.0. Кистозный фиброз с легочными проявлениями). К муковисцидозу без панкреатической недостаточности относятся случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень эластазы-1 кала не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляется наличие мутаций, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» (ассоциация генотипа и фенотипа)). В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000) соответствует преимущественно легочной форме заболевания.

Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (в МКБ-10 – E84.9. Кистозный фиброз неуточненный), в рекомендациях по муковисцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation) используется термин «*CFTR*-зависимый метаболический синдром» (*CFTR*-related metabolic syndrome, CRMS). Применяется у детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания. Выделяют две группы пациентов со следующими характеристиками:

- А – нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене *CFTR*, из которых по крайней мере одна имеет неясные фенотипические последствия, в случаях когда ДНК-диагностика проведена до потовой пробы;
- В – пограничные значения хлоридов пота и одна или ни одной мутации в гене *CFTR*.

Ожидается, что у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы муковисцидоза [5, 6].

Под *CFTR*-связанными нарушениями (*CFTR*-related disorders) принято понимать клинические состояния, ассоциированные с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не соответствующие полностью диагностическим критериям заболевания [2, 4, 7, 8, 9]. Обязательным условием постановки диагноза является наличие хотя бы одной идентифицированной мутации в гене *CFTR* (см. Раздел «ДНК-диагностика при *CFTR*-связанных нарушениях»). Потовая проба отрицательная. Код МКБ-10 рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Примечания:

* Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000), традиционно используемая в РФ.

** Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010).

Для оценки характеристики бронхолегочных изменений используют степень дыхательной недостаточности согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. ДН – патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови менее 80 мм рт.ст. и/или парциальное напряжение углекислого газа – более 45 мм рт.ст.

ДН по патогенезу:

1. Гипоксемическая (легочная недостаточность) – недостаточность газообмена, проявляющаяся гипоксемией.
2. Гиперкапническая (насосная недостаточность) – вентиляционная недостаточность, проявляющаяся гиперкапнией (угнетение дыхательного центра, механический дефект каркаса, утомление/слабость дыхательной мускулатуры).

ДН по скорости развития:

1. Острая – развитие в течение минут/дней; компенсаторные механизмы не успевают включиться (респираторный ацидоз (рН <7,35) при вентиляционной ДН и респираторный алкалоз (рН >7,45) при паренхиматозной ДН); непосредственно жизнеугрожающее состояние.
2. Хроническая – развитие в течение месяцев/лет; функционируют компенсаторные механизмы (полицитемия, повышение сердечного выброса, нормализация респираторного ацидоза за счет задержки почками бикарбонатов); ассоциирована с гипоксемией и/или гиперкапнией, потенциально жизнеугрожающее состояние.

ДН по степени тяжести:

Степень	PaO ₂ , мм рт.ст.	SaO ₂ , %
Норма	>80	>95
1-я степень	60–79	90–94
2-я степень	40–59	75–89
3-я степень	<40	<75

*** Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).

**** Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения.

Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза, а также положений Приказа Минтруда России от 05.07.2016 № 346н

«О внесении изменений в классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденные Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н» (зарегистрирован в Минюсте России 28.07.2016 г. № 43018), рекомендовано использовать дополнительные показатели для формулировки диагноза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

Исходя из положений Приказа «Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), рекомендуется при направлении на МСЭ определять оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма человека согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)» (Приложение к Приказу Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н) (Приложение 1).

Примеры формулировки диагноза:

1. Муковисцидоз, смешанная форма – E84.8, генотип F508del/F508del (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Бронхоэктазы (слева – S9, 10; справа – S4, 5). ДН 0 ст. Хроническая стафилококковая инфекция дыхательных путей. Первичный высеv *Pseudomonas aeruginosa* – июнь 2016.

Хроническая панкреатическая недостаточность. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе (2010, 2011). Осложнения: нарушение толерантности к углеводам, белково-энергетическая недостаточность 1 ст.

2. Муковисцидоз, легочная форма – E84.0. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Правосторонняя нижнедолевая пневмония (S7-10). ДН 1-2 ст. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Хронический полипозный пансинусит.

Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (первичный высеv *Pseudomonas aeruginosa* – сентябрь 2013). *Achromobacter* spp. – август 2016.

Осложнение: белково-энергетическая недостаточность 2 ст.

Если одна или две мутации не обнаружены, то это следует указать в диагнозе.

Пример: F508del / не обнаружена.

Не обнаружена / не обнаружена.

Таблица. Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000*), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза)

Форма болезни	Характеристика бронхолегочных изменений			Другие проявления заболевания	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН**		
Классический муковисцидоз	Хронический обструктивный бронхит	1. Вне обострения 2. Обострение	0 I ст. II ст. III ст.	Синусит Синдром псевдо-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) ЖКБ
Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8)	Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации	Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип			Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	Пневмофиброз				Указать согласно базе данных CFTR2.org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB http://seqdb.med-gen.ru/)
		Генотип (мутации гена CFTR)			
		Микробиологический статус (указывается дата первичного высева микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)			Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция Инфекция, вызванная <i>V. serratia</i> Другие инфекции Микробные ассоциации
Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E84.9. Заболевания, связанные с геном CFTR****: – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы					

Примечания:

* Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000).

** Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010).

Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения.

*** Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия (см. раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).

**** Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

Литература

1. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in J Cyst Fibros. 2002; 1: 5-8).
2. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani CJ, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627-635.
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetzis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10 (2): 86-102.
4. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern K W. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015; 14 (6): 706-713.
5. Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, Kovesi T, Bjornson C, Chilvers MA, Morgan L, van Wylick R, Kent S, Price A, Solomon M, Tam K, Taylor L, Malitt KA, Ratjen F, Durie PR, Gonska T. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics. 2015; 135 (6): 1377-1385.
6. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park H W, Brand R E, Gelrud, A, Anderson M A, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC. Mechanisms of *CFTR* functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. PLOS Genetics. 2014; 10 (7): e1004376 (1-15).
7. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003; 52 (2): 31-41.
8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Гл. 6. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. – М.: Практика, 2011: 94-107.

2. Диагностика муковисцидоза

Критерии диагноза

Своевременная диагностика муковисцидоза, обеспечивающая в большинстве случаев раннее начало терапии, в том числе на доклиническом этапе, улучшает прогноз заболевания, повышает эффективность лечения, позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений, значительного отставания в физическом развитии, а в ряде случаев и необратимых изменений в легких. Ранняя диагностика позволяет семье вовремя решить необходимые вопросы, связанные с рождением здорового ребенка (генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ в последующие беременности) [1].
Диагностика МВ включает в себя:

- I) диагностику по неонатальному скринингу (до клинических проявлений или при их дебюте) [2];
- II) диагностику при наличии клинических проявлений [1]:
 - пациенты из различных групп риска, имеющие характерные клинические проявления (Табл. 2-4), не вошедшие в программу неонатального скрининга на МВ;
 - пациенты с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга с клиническими проявлениями заболевания;
 - пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией, не получившие обследования в виде потовой пробы;
- III) диагностику среди родственников больных;
- IV) пренатальную диагностику;
- V) преимплантационную диагностику.

Диагностические критерии МВ

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала [3].

Учитывая все научные достижения в понимании природы муковисцидоза и МВ-зависимых заболеваний за последние 10 лет [4, 5], в 2013 г. группа экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani подготовила новые стандарты диагностики в редакции Alan R. Smyth и Scott Bell (<https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction>) (Схема 1).

Схема 1. Диагностические критерии муковисцидоза ECFS, 2013 [6]

Положительная потовая проба и/или две патогенные мутации в гене <i>CFTR</i> в транс-положении*, вызывающие МВ (согласно базе <i>CFTR</i> -2, http://www.cfr2.org)
и
Неонатальная гипертрипсиногенемия или с рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины)

* Если мутация не представлена в *CFTR2*, то возможно использовать базу данных SeqDB <http://seqdb.med-gen.ru/> или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции).

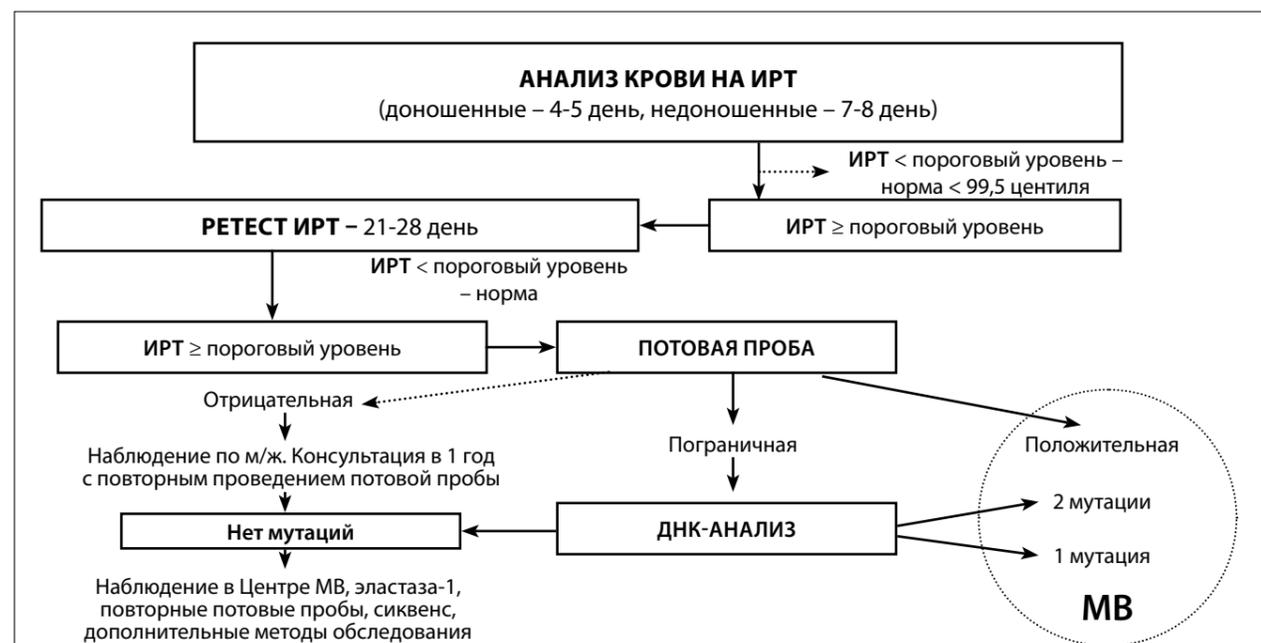
I. Неонатальный скрининг

С июня 2006 г. в ряде регионов РФ, а с января 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на пять наследственных заболеваний, включая муковисцидоз.

В основе большинства существующих схем скрининга лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни, что является высокочувствительным (90-95%), но неспецифичным признаком. В популяции неонатальная гипертрипсиногемия обнаруживается у 5-10 детей из 1000 здоровых новорожденных. Повышение уровня иммунореактивного трипсиногена при МВ происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь [7].

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ретест ИРТ (чувствительность более 96%, специфичность – не менее 99,8%) [8], потовый тест (Схема 2). На первом этапе в крови новорожденных (4-5-й день – у доношенных, 7-8-й день – у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом МЗиСР от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Все требования к получению, хранению и отправке образцов крови должны строго соблюдаться. В образцах крови ИРТ нестабилен, в связи с чем не рекомендуется их хранение и транспортировка в течение более чем 14 дней. Недопустимо загрязнение сухих пятен крови фекалиями новорожденного, приводящее к ложноположительным результатам [9]. При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21-28-й день жизни. Допускается оценка ИРТ в образцах, взятых не позднее 8 недель жизни, так как может происходить снижение его активности и теряется диагностическая ценность исследования [10, 11]. Как правило, в случае ложноположительных результатов к концу первого месяца первично повышенные показатели ИРТ снижаются, в отличие от показателей детей с муковисцидозом. Однако возможны исключения [12]. Если по какой-то причине первый образец крови для определения ИРТ берется после 21 дня, но до 8 недель, то за пороговый показатель принимается значение ретеста (40 нг/мл). Если образец крови взят после 8-й недели и показатель ИРТ превышает пороговый уровень, ребенок должен быть направлен в Центр муковисцидоза для проведения потовой пробы. В случае нормального показателя ИРТ, взятого после 8 недель, нельзя учитывать этот результат для исключения ребенка из группы риска. В этом случае должно быть указано, что неонатальный скрининг на муковисцидоз не проводился [13]. По желанию родителей такому ребенку необходимо провести потовую пробу.

Схема 2. Алгоритм неонатального скрининга на МВ в Российской Федерации



Потовая проба

Потовая проба является надежным методом диагностики МВ практически у 98% больных [14]. По-прежнему «золотым стандартом» считается определение хлоридов пота по Гибсону-Куку [15]. Во многих центрах в качестве потового теста используется определение проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, а также системы Nanoduct фирмы Vescor (США), разработанной специально для обследования новорожденных. Определение концентрации хлоридов возможно из потовой жидкости, собранной с помощью системы для сбора и анализа пота Macroduct. Многочисленные зарубежные исследования, многолетний российский опыт демонстрируют хорошую корреляцию между определением проводимости и концентрацией хлоридов [16, 17, 18, 19, 20]. На практике оптимальным является сочетанное применение методик. Во всех сомнительных случаях при получении повторных пограничных результатов проводимости пота следует провести количественную пробу по Гибсону-Куку в лаборатории с достаточным опытом подобных исследований [6]. В случае недоступности метода определения хлоридов пота необходимо наряду с повторными определениями проводимости пота провести полное обследование пациента, включающее ДНК-диагностику, фекальную эластазу и др. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов [16, 17].

Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с весом не менее 2 кг [21-23]. У недоношенных детей скорость потоотделения, как правило, ниже, чем у доношенных. Время сбора пота не должно превышать 30 минут, минимально допустимое количество пота – 75 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м²/мин [9]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента, включающее мытье мылом и последующую обработку спиртом без добавления хлора. Не допускается нанесение лосьонов и масел на кожу перед проведением пробы. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

В качестве нормальных показателей рекомендуется учитывать уровни хлоридов (проба по Гибсону-Куку), не превышающие <30 ммоль/л, и показатели проводимости <50 ммоль/л. Положительными в отношении муковисцидоза являются уровень хлоридов >60 ммоль/л и проводимость пота >80 ммоль/л (Табл. 1) [9, 5, 17, 18, 23].

Таблица 1. Интерпретация результатов потового теста

Метод потового теста	Норма (ммоль/л)	Пограничный результат (ммоль/л)	Положительный результат (ммоль/л)
Классический (по Гибсону-Куку)	<30	30-59	≥60 Но не выше 150
Проводимость	<50	50-79	≥80 Но не выше 170

Пограничные результаты потовой пробы

Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

1. Индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых.
2. Неправильная подготовка к пробе.
3. Носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе.

Таким образом, пациенты с пограничными результатами потовых проб (хлориды 30–59 ммоль/л и/или проводимость 50-79 ммоль/л) представляют реальные трудности для диагностики.

Рекомендации:

- использование нескольких методов определения хлоридов пота; повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование: копрология (в том числе определение фекальной эластазы), электролиты в биохимическом анализе крови, посев мокроты / мазок с задней стенки глотки, рентгенография грудной клетки, пазух носа, спермограмма;

- наблюдение в Центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе. Пациенты не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- в ряде европейских центров для подтверждения дефекта ионного транспорта применяются метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки [23, 24, 25], отражающие нарушение функции хлорного канала. Оба метода основаны на электрическом характере транспорта ионов и являются высокоинформативными для диагностики МВ. В настоящее время в РФ данные методы не используются.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты потового теста

При проведении потового теста возможно получение ложноположительных (до 15%) и ложноотрицательных (до 12%) результатов. Это может быть связано как с техническими ошибками, так и с физиологическими особенностями пациента [26].

Ложноотрицательные результаты потовой пробы могут дать у детей, больных МВ, с наличием безбелковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным. Необходимо помнить о возможности получения отрицательного результата потовой пробы у больных МВ, в частности у гомо- или гетерозиготных носителей некоторых мутаций CFTR, при которых частично сохраняется функция хлорного канала (например, 3849+10 kb C>T, E92K) [27-29].

С другой стороны, ложноположительный тест можно получить у больных с целым рядом заболеваний. Однако большинство из этих состояний имеет весьма характерную клиническую картину и частота их в популяции невелика [30].

В Таблице 2 перечислены состояния, в ряде случаев сопровождающиеся повышением содержания хлоридов пота. Следует помнить, что подобные ситуации встречаются крайне редко, а положительная потовая проба является высокоспецифичным тестом для диагностики МВ.

Таблица 2. Другие состояния, при которых потовая проба может быть положительной и пограничной

• Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
• Недостаточность функции надпочечников
• Псевдогипоальдостеронизм
• Адреногенитальный синдром
• Синдром Дауна
• Синдром Кляйнфельтера
• Атопический дерматит
• Эктодермальная дисплазия
• Семейный холестатический синдром
• Фукозидоз
• Гликогеноз, тип II
• Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
• Гипотиреоз
• Гипопаратиреоз
• Резко выраженная гипотрофия (кахексия)
• Нервная анорексия
• Синдром Мориака
• Мукополисахаридоз
• Нефрогенный несахарный диабет
• Хронический панкреатит
• Гипогамаглобулинемия
• Целиакия

При получении положительного результата потовой пробы ее следует повторить во время следующего визита пациента.

Дети с мекониевым илеусом, внутриутробными признаками гиперэхогенного кишечника, имеющие больных муковисцидозом сибсов, а также относящиеся к группе высокого риска, должны быть обследованы путем проведения потового теста независимо от результатов скрининга [9].

Показания к проведению молекулярно-генетического тестирования в рамках неонатального скрининга:

- Положительный результат неонатального скрининга (неонатальная гипертрипсиногенемия) и положительная потовая проба
- Пограничные результаты потовой пробы
- Невозможность проведения потовой пробы (недостаточный вес, незрелость новорожденного, тяжесть состояния, др.)
- По желанию родителей при неонатальной гипертрипсиногенемии и отрицательном результате потовой пробы

Учитывая современные подходы к патогенетической терапии МВ, всем пациентам с МВ должно быть рекомендовано проведение генетического исследования (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

Возможные результаты неонатального скрининга:

1. Неонатальная гипертрипсиногенемия и положительный результат потовой пробы. Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.
2. Неонатальная гипертрипсиногенемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, две мутации CFTR, клинически значимые, в транс-положении (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»). Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.
3. Неонатальная гипертрипсиногенемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, одна или ноль мутаций CFTR, вызывающих МВ. Диагноз «МВ» исключить нельзя [28]. Обязательны консультация в Центре муковисцидоза, ежеквартальные осмотры пациента, при необходимости – чаще. Повторные потовые пробы как минимум в 6-12 мес., при необходимости – на втором году жизни. Секвенирование гена CFTR. Дополнительные методы обследования в полном объеме.
4. Неонатальная гипертрипсиногенемия, отрицательные результаты потовой пробы, две мутации CFTR (одна из которых – с недоказанным или неясным клиническим проявлением). Диагноз «МВ» исключить нельзя [31]. Обязательна консультация в Центре муковисцидоза. Осмотры и повторные потовые пробы в возрасте 6-12 мес, далее ежегодно или чаще, с оценкой основных клинических параметров (вес, рост, наличие респираторных проявлений). Национальный алгоритм неонатального скрининга не предполагает проведения ДНК-диагностики в случае отрицательного результата потовой пробы. Однако в редких случаях такая диагностическая последовательность возможна. Например, в случае невозможности проведения потовой пробы новорожденному с неонатальной гипертрипсиногенемией.
5. Неонатальная гипертрипсиногенемия, отрицательные результаты потовой пробы. Муковисцидоз маловероятен. Диагноз: неонатальная гипертрипсиногенемия. Наблюдение по месту жительства, повторная консультация с проведением повторной потовой пробы в возрасте 1 года или ранее при появлении симптомов заболевания.

Состояния, описанные в пунктах 3 и 4, соотносятся с «неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (CFSPID, CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) в европейских рекомендациях по диагностике и CFTR-ассоциированным метаболическим синдромом (CRMS, CFTR-related metabolic syndrome) (Cystic Fibrosis Foundation, США) (см. Раздел «Классификация муковисцидоза») [31]. Они отражают сложности, периодически возникающие во всем мире, с интерпретацией результатов неонатального скрининга. Пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией и неуста-

новленным диагнозом представляют собой группу риска по развитию МВ или *CFTR*-ассоциированных состояний, в связи с чем требуют наблюдения специалистами в течение неопределенного времени. Родители должны получить максимально исчерпывающую информацию о состоянии ребенка, симптомах заболевания, в том числе синдрома псевдо-Барттера, методах его профилактики.

Ложноположительные результаты скрининга

Наряду с МВ существует целый ряд патологических состояний, при которых могут иметь место гипертрипсиногенемия, а именно почечная недостаточность, внутриутробная инфекция, атрезия кишечника, несахарный почечный диабет, трисомия 13-й и 18-й пар хромосом. С определенной частотой повышение ИРТ отмечается у новорожденных североафриканского и афро-американского происхождения, а также у носителей мутаций в гене *CFTR* [32-33]. Минимальная положительная прогнозирующая величина (PPV-positive predictive value), т.е. число детей с истинно положительным результатом скрининга по отношению к общему числу положительных результатов, должна составлять 0,3 [6].

Ложноотрицательные результаты скрининга

Минимальная чувствительность программы скрининга (процент истинно положительных результатов скрининга от суммы истинно положительных и ложноотрицательных, т.е. пропущенных при скрининге) должна составлять 95% [6, 9].

Ложноотрицательные результаты теста на ИРТ, проведенного на первой неделе жизни, могут отмечаться:

- у новорожденных с мекониевым илеусом. Причины этого явления до конца непонятны, возможно, это связано с отсутствием энтерального питания или оперативным вмешательством. При этом позже у этих детей может отмечаться существенное повышение показателя;
- при переливании препаратов крови менее чем за 72 ч до взятия образца [13];
- при респираторных и кишечных вирусных инфекциях;
- у некоторых недоношенных или незрелых новорожденных.

Учитывая вероятность наличия неонатальной гипертрипсиногенемии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *CFTR*, считаем необходимым информировать родителей ребенка с положительным скринингом на МВ и отрицательными результатами потовой пробы о возможности обследования на предмет носительства мутаций.

План наблюдения ребенка с муковисцидозом, выявленным по программе скрининга новорожденных

Оптимальные сроки постановки диагноза: не позднее 8 недель [35]. Ранняя диагностика способствует лучшему физическому развитию, снижает потребность в терапии, а также дает возможность замедлить прогрессирование патологических изменений в легких.

Обследование новорожденного проводится амбулаторно с соблюдением мер по предупреждению перекрестного инфицирования. Госпитализация – в случае развития тяжелого обострения, требующего мониторинга состояния и проведения в/в терапии. При госпитализации необходимо соблюдать принцип разделения больных по характеру высеваемой микрофлоры, оптимально – госпитализировать в боксы (Приказ МЗ РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/>).

Повторная консультация после постановки диагноза должна быть проведена не позднее 2-х недель, по желанию родителей – раньше. Родители ребенка с МВ должны иметь возможность консультироваться со специалистом по мере возникновения такой необходимости (в рабочие часы). Они должны иметь инструкции, куда обращаться в нерабочие часы в случае непредвиденных обстоятельств [9].

Частота осмотров: до 3-х мес – каждые 2 недели, 3-6 мес – ежемесячно, 6-12 мес – 1 раз в 2 мес, далее – ежеквартально.

С момента постановки диагноза «МВ» ребенок должен наблюдаться командой специалистов: врач-педиатр (специалист по муковисцидозу), кинезитерапевт, нутрициолог, а семья должна иметь возможность получать консультации психолога, врача-генетика, сибсам должна быть проведена потовая проба. При необходимости привлекаются врачи других специальностей.

В случае невозможности проведения в короткие сроки подтверждающей диагностики МВ (потовый тест, ДНК-диагностика), при наличии характерных клинических проявлений заболевания (кишечный синдром со стеатореей, задержка физического развития, респираторные проявления, мекониевый илеус и др.) диагноз «МВ» может быть установлен клинически. Незамедлительно должна быть начата посиндромная терапия (заместительная ферментная, муколитическая, терапия жирорастворимыми витаминами, добавление соли в пищу). Подтверждающая диагностика в этих случаях может быть проведена позднее.

II. Диагностика по клиническим признакам

Диагностика классической формы МВ обычно не представляет сложностей. Классический фенотип больного является результатом наличия двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*), имеющих клинические последствия (<http://seqdb.med-gen.ru/>), и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [1, 3, 4, 6, 29]. Проблемы диагностики МВ, как правило, связаны с фенотипическим разнообразием его форм, обусловленным генетическим полиморфизмом заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.). Пациенты с так называемым атипичным муковисцидозом имеют как минимум одну копию мутантного гена *CFTR*, функция которого частично сохранена, – «мягкие» мутации. В ряде случаев «мягкие» мутации МВ обуславливают его диагностику во взрослом возрасте. Как правило, в этой группе больных отмечается более мягкое течение болезни в связи с сохранностью функции поджелудочной железы и нетяжелым поражением органов дыхания [37].

В абсолютном большинстве случаев МВ может быть диагностирован в раннем детском возрасте (в 90% случаев – на первом году жизни). К сожалению, нередки случаи диагностики МВ у взрослых с классическим фенотипом.

Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов неонатального скрининга, а также то обстоятельство, что в РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2006–2007 гг., не теряет своей актуальности анализ групп риска, включающих пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными нарушениями, патологией других органов, а также родственников больных МВ (Табл. 3).

Таблица 3. Группы риска для дифференциальной диагностики муковисцидоза [1]

I. Бронхолегочные нарушения	
1.	Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние
2.	Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
3.	Рецидивирующие бронхиты, бронхоолиты, особенно с высевом <i>P. aeruginosa</i>
4.	Двусторонние бронхоэктазы
II. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта	
1.	Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
2.	Мекониевый илеус и его эквиваленты
3.	Гиперэхогенность кишечника плода
4.	Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
5.	Цирроз печени
6.	Сахарный диабет
7.	Гастроэзофагеальный рефлюкс
8.	Выпадение прямой кишки

III. Патология со стороны других органов	
1.	Нарушение роста и развития
2.	Задержка полового развития
3.	Мужское бесплодие
4.	Хронический синусит
5.	Полипы носа
6.	Синдром псевдо-Барттера
IV. Члены семей больных муковисцидозом	

Среди клинических проявлений, характерных для МВ, можно выделить высокоспецифичные и менее специфичные (Табл. 4). Состояния, представленные в левой колонке таблицы, в абсолютном большинстве случаев встречаются у больных МВ. Причиной состояний из правой колонки могут быть другие заболевания, например первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит и т.д.

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для МВ

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p>Желудочно-кишечные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей 	<p>Желудочно-кишечные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • СДИО (синдром дистальной интестинальной обструкции) • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • ЖКБ у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит
<p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>P. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>V. cerasia complex</i> • Полипы носа у детей 	<p>Со стороны дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus, P. aeruginosa, A. xylosoxidans, H. influenzae</i> • Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости • Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита • Хронический и/или продуктивный кашель • АБПА (аллергический бронхопульмональный аспергиллез) • Полипы носа у взрослых • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
<p>Другое:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром псевдо-Барттера • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков 	<p>Другое:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет

В Таблице 5 представлены особенности проявлений МВ в разные возрастные периоды [1]. Знание этих особенностей помогает специалистам, наблюдающим пациента с теми или иными симптомами, включить МВ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики. Особенно это касается детей раннего возраста, когда клиническая картина еще может быть неполной, но на себя будут обращать внимание некоторые проявления, например мекониевый илеус при рождении или синдром потери солей, не имеющий связи с патологией почек.

Таблица 5. Клинические особенности проявлений МВ в различные возрастные периоды

0-2 года
<ul style="list-style-type: none"> • Плохая прибавка веса • Стеаторея • Рецидивирующие бронхиты/бронхиолиты • Мекониевый илеус • Ректальный пролапс • Гипопротеинемические отеки • Пневмония/эмпиема • Синдром псевдо-Барттера • Затяжная желтуха новорожденных • Повышенная кровоточивость, связанная с дефицитом витамина К
3-16 лет
<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма • Идиопатические бронхоэктазы • Стеаторея • Синуситы и назальный полипоз • Фокальный билиарный цирроз • Нарушение толерантности к углеводам • Хроническая интестинальная обструкция, инвагинация • Тепловой удар с гипонатриемией
Взрослые
<ul style="list-style-type: none"> • Азооспермия/двусторонняя атрезия семявыносящих протоков • Бронхоэктазы • Хронический синусит • Острый или хронический панкреатит • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Фокальный билиарный цирроз • Портальная гипертензия • Холелитиаз • Нарушение толерантности к углеводам

III. Диагностика среди родственников больных

При диагностике МВ должны быть обследованы сибсы больного, независимо от результатов неонатального скрининга. Семье необходимо предложить консультацию генетика для получения информации о типе наследования заболевания и возможностях последующего планирования деторождения (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

IV. Пренатальная диагностика

- Молекулярно-генетическая диагностика в семьях высокого риска (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).
- Диагноз может быть заподозрен при УЗ-исследовании плода внутриутробно при наличии характерных УЗ-данных гиперэхогенного кишечника [37]. В 50–78% случаев это состояние будет связано с МВ и проявится мекониевым илеусом. Диагноз в этом случае может быть установлен еще до рождения ребенка. В то же время этот признак не является высокоспецифичным для МВ, он может быть транзиторным явлением, а также связанным с другими патологическими состояниями [38]. ДНК-диагностика родителей дает необходимую информацию о наличии мутаций у каждого из родителей и позволяет предполагать заболевание у ребенка при рождении.

V. Преимплантационная диагностика (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»)

Основные положения раздела:

1. Нормальный показатель ИРТ, взятый после 8 недель жизни новорожденного, не позволяет исключить МВ.
2. Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы.
3. Нормальными показателями потовой пробы следует считать в любом возрасте хлориды ≤ 29 ммоль/л и проводимость пота, эквивалентную < 50 ммоль/л хлорида натрия.
4. Необходима тщательная подготовка кожи перед проведением потовой пробы.
5. Ложноположительные результаты неонатального скрининга могут иметь место у носителей мутаций в гене *CFTR*.
6. Больные МВ – носители «мягких» мутаций в гене *CFTR* – могут иметь пограничные и отрицательные результаты потовой пробы.
7. Отрицательная потовая проба при положительном неонатальном скрининге и характерной клинической картине требует проведения ДНК-диагностики.
8. Оптимальные сроки установления диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, – первые 2 месяца жизни.
9. Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга новорожденных должны проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутрибольничного инфицирования, оптимально – амбулаторно или в условиях дневного стационара.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. Медицинская генетика. 2013; 11: 24–29.
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): 86–102.
4. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008; 153 (2): 4–14.
5. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627–635.
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. European cystic fibrosis society standards of care working group. Best practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014; 13 (1): 23–42. <https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references> (дата обращения – 31.12.2016).
7. Dandona P, Hodson M, Bell J, Ramdial L, Beldon I, Batten J C. Serum immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. Thorax. 1981; 36 (1): 60–62.
8. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

9. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cystic Fibrosis. 2009; 8 (3): 153–173.
10. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet. 1979; 311(8114): 472–474.
11. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. Pediatrics. 1990; 85 (6): 1001–1007.
12. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. J Pediatr 1983; 102: 383–387.
13. URL: www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk (дата обращения – 31.12.2016).
14. Mishra A, Greaves R, Massie J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Clin Biochem Rev. 2005; 26 (4): 135–153.
15. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 129: 892–897.
16. Hall E, Lapworth R. Use of sweat conductivity measurements. Annals of Clinical Biochemistry. 2010; 47: 390–392.
17. Sands D, Oltarzewski M, Nowakowska A, Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. Folia Histochem Cytobiol. 2010; 30; 48(3): 358–365.
18. Sezer RG, Aydemir G, Akcan AB, Paketci C, Karaoglu A, Aydinov S, Bozaykut A. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. J Clin Med Res. 2013; 5 (1): 34–41.
19. Langen AV, Dompeling E, Yntema JB, Arets B, Tiddens H, Loeber G, Dankert-Roelse J. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Eur J Pediatr. 2015; 174 (8): 1025–1034.
20. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr. 2005; 146: 183–188.
21. Eng W, LeGrys VA, Shechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in pre-term and full-term infants less than 6 weeks of age. Pediatr Pulmonol. 2005; 40: 64–67.
22. Legris VA, Yankaskas JR, Quittell LM., Marshall BC, Mogayzel PJ Jr. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr. 2007; 151(1): 85–89.
23. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008; 153(2): 4–14.
24. Knowles MR, Hohnaker KW, Zhou Z, Olsen JC, Noah TL, Ping-Chuanhu, Leigh MW, Engelhardt JF, Edwards LJ, Jones KR, Grossman M, Wilson JM, Johnson LG, Boucher RC. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995; 333: 823–831.
25. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tümmler B, Gallati S, Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. Thorax. 2010; 65 (7): 594–599.
26. Servidoni MF, Sousa M, Vinagre AM, Cardoso SR, Ribeiro MA, Meirelles LR, De Carvalho RB, Kunzelmann K, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Amaral MD. Rectal forceps biopsy procedure in cystic fibrosis: technical aspects and patients perspective for clinical trials feasibility. BMC Gastroenterology. 2013; 20; 13 (1): 91.
27. Webster HL. Laboratory diagnosis of cystic fibrosis. Crit Rev Clin Lab Sci. 1983; 18 (4): 313–338.

28. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr.* 1995; 127 (5): 705–710.
29. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151 (3 Pt1): 899–903.
30. Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic fibrosis. Third edition. https://www.amazon.com/Cystic-Fibrosis-Third-Margaret-Hodson/dp/0340907584#reader_0340907584. (дата обращения – 31.12.2016).
31. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of the CF in the UK. 2014. <http://www.rcpch.ac.uk/child-health/standards-care/clinical-guidelines-and-standards/endorsed-and-supported/respiratory-med#ACB> (дата обращения – 31.12.2016).
32. Munck A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2015; 14: 706–713.
33. Gomez LM, Patuzzo C, Castellani C, Bovo P, Cavallini G, Mastella G, Pignatti PF. *CFTR* and cationic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis and neonatal hypertrypsinemia. *Pancreatol.* 2001; 1 (5): 538–542.
34. Castellani C, Picci L, Scarpa M. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *AJMG.* 2005; 135A (2): 142–144.
35. Sermet-Gadelous I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2010; 9 (5): 323–329.
36. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007; 119: 19–28.
37. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А., Усачева М.В., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Никонова В.С. Клиническое течение заболевания у взрослых, больных муковисцидозом, – носителей «мягких» мутаций. *Пульмонология.* 2012; (6): 5–11.
38. De Oronzo MA. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? *J Prenat Med.* 2011; 5 (1): 9–13.

3. Генетика муковисцидоза.

Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе*

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное мутациями гена *CFTR* (ABCC7). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ. Наибольшую трудность в настоящий момент представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип-фенотип и влияния генов-модификаторов на тяжесть заболевания.

3.1. Типы генетических мутаций

Выявленные в гене *CFTR* мутации по типам распределяются следующим образом: миссенс-мутации составляют 39,61%; мутации со сдвигом рамки считывания – 15,60%; мутации, нарушающие сайт сплайсинга, – 11,36%; нонсенс-мутации – 8,32%; делеции/инсерции без сдвига рамки считывания – 1,99%; промоторные мутации – 0,75%; обширные перестройки, охватывающие несколько экзонов, – 2,59%; варианты последовательности (полиморфизмы) – 13,30%; изменения последовательности, клинические последствия которых не доказаны, – 6,38% всех аллелей [1]. Случаи мутаций *de novo* и однородительской дисомии хромосомы 7, несущей мутантный ген *CFTR*, единичны [2].

Связь мутаций в гене *CFTR* с клиническими проявлениями МВ

Все мутации в гене *CFTR* можно разделить на четыре группы (далее приведены примеры наиболее частых мутаций, относящихся к разным группам; названия мутаций представлены согласно традиционной номенклатуре):

- А. Мутации, приводящие к муковисцидозу: F508del, R553X, R1162X, 2184insA, 2184delA, CFTRdele2,3, 3120+1G>A, I507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621+1G>T, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R344W, R347P, 711+1G>T, 711+3A>G (*), 1898+1G>A, S549N, 3849+10kbC>T, E822X, 1078T, 2789+5G>A, 3659delC, R117H-T5 (*), R117H-T7 (*), D1152H (*), L206W (*), TG13-T5 (*).
- Б. Мутации, приводящие к *CFTR*-связанным заболеваниям: R117H-T5 (*), R117H-T7 (*), TG13-T5 (*), TG12-T5 (*), D1152H (*), S977F, R297Q (*), L997F, M952I, D565G (*), G576A (*), TG11-T5 (**), R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N.
- В. Варианты нуклеотидной последовательности, не имеющие клинического значения: I148T, R75Q, 875+40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, I807M, I521F, F508C, I506V, TG11-T5 (**). В настоящее время считается, что мутации S1235R, I1027T, R31C, 7T, G576A, R668C, V754M, L997F, R1162L не приводят к муковисцидозу, но в некоторых случаях могут встречаться при *CFTR*-связанных заболеваниях. Соответствующие сведения включены в базу данных *CFTR2* [*CFTR2.org*].
- Г. Варианты нуклеотидной последовательности с недоказанным или неясным клиническим проявлением (многие миссенс-мутации).

Наблюдается частичное перекрытие групп А и Б. Так, некоторые мутации, отмеченные значком (*), встречаются как у пациентов с МВ, имеющих сохранную функцию поджелудочной железы, так и у пациентов с *CFTR*-связанными моносимптомными болезнями. Например, у пациентов-носителей мутации D1152H и какой-либо мутации, приводящей к типичному МВ, наблюдается варьирование клинического проявления заболевания от двустороннего отсутствия семявыносящих канальцев до МВ с сохранной функцией поджелудочной железы, но с тяжелым поражением легких. На разнообразии клинических проявлений у больных с такими «пограничными» мутациями оказывают влияние различные факторы: прогрессирование заболевания с возрастом, окружающая среда, гены-модификаторы [2].

В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка *CFTR*, мутации гена *CFTR* подразделяют на шесть классов [2, 3]:

- **Класс I. Нарушение синтеза белка.** Результатом мутаций этого класса является нарушение транскрипции мРНК. К нему относятся мутации с наиболее серьезными фенотипическими проявлениями в связи с тем, что они приводят либо к нарушению синтеза стабильного протеина, либо к продукции аномального укороченного протеина вследствие образования кодона терминации. К этому классу относят нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания вследствие делеций или инсерций и мутации, приводящие к альтернативному сплайсингу мРНК.
- **Класс II. Нарушение созревания белка.** Мутации класса II приводят к неправильному фолдингу молекулы белка и нарушению ее транспорта к апикальной мембране клетки. В результате происходит деградация молекул CFTR в эндоплазматическом ретикулуме и молекула белка не достигает апикальной мембраны. Самой распространенной мутацией этого типа является мутация F508del. Различные миссенс-мутации также приводят к нарушению фолдинга молекулы белка.
- **Класс III. Нарушение регуляции хлорного канала.** Мутации этого класса приводят к синтезу белка CFTR, который транспортируется к клеточной мембране, но не отвечает на стимуляцию цАМФ. Мутации класса III локализованы в нуклеотидсвязанных доменах и регуляторном домене белка CFTR.
- **Класс IV. Нарушение проводимости хлорного канала.** К этому классу в большей степени относятся миссенс-мутации, располагающиеся в мембраносвязанных доменах. Мутации класса IV приводят к изменению проводимости хлорного канала вследствие сокращения времени открытия ионного канала и, соответственно, снижения ионного потока.
- **Класс V. Снижение количества функционального белка.** К классу V относятся мутации, при которых продуцируется пониженное количество нормального транскрипта, или снижается уровень функционального белка, или понижен уровень транспорта молекул белка CFTR. Мутации этого класса нарушают механизм сплайсинга, и транскрипты образуются в результате как аберрантного, так и нормального сплайсинга.
- **Класс VI. Снижение времени нахождения белка на поверхности клетки.** Класс VI включает мутации, приводящие к синтезу протеина с измененной стабильностью в результате потери 70-98 C-концевых аминокислотных остатков [4, 5, 6, 7].

Мутации I-III классов гораздо сильнее влияют на функцию белка CFTR, чем мутации IV или V классов, и ассоциированы с классическим МВ. Но следует отметить, что одна и та же мутация может вызывать более одного механизма нарушения функции CFTR-канала.

В настоящее время ряд исследователей выделяют VII класс мутаций. К классу VII относят мутации, в результате которых нарушено образование иРНК (информационной РНК). Это могут быть обширные перестройки гена *CFTR* (делеции, инсерции), охватывающие несколько экзонов и нарушающие нормальную структуру гена и нормальный сплайсинг (примером является распространенная в России делеция *CFTR*dele2,3), либо мутации, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона (например, 1717-1G>A) [8, 9]. Однако большинство специалистов считают нецелесообразным выделение этих мутаций из состава I класса.

3.2. Ассоциация генотипа и фенотипа

Значительное варьирование фенотипических проявлений МВ у больных может быть обусловлено действием большого числа факторов, включая разнообразие генотипов гена *CFTR*, влияние генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительного и отрицательного эффектов от лечения [5, 10]. Достоверно известно, что сохранение функции поджелудочной железы является хорошим маркером остаточной активности хлорного канала CFTR [5, 10].

Мутации I, II и III классов, при которых белок CFTR практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция полностью нарушена, относятся к «тяжелым» и приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных. Мутации IV и V классов, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала, относятся к «мягким» [4, 11, 12].

Сочетание в генотипе двух «тяжелых» в отношении нарушения функции поджелудочной железы мутаций (например, F508del) в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреати-

ческой недостаточности, тогда как наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или двух «мягких» мутаций чаще встречается у больных с сохраненной остаточной функцией поджелудочной железы. «Мягкие» мутации доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [4, 5, 10, 11]. К мутациям, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохраненной, относят: 3849+10kbC>T, E92K, L138ins, R334W, 2789+5G>A, 3272-16T>A, 3849G>A, R347P, S1159P, S945L, S1159F, L1335P, R117H, 4428insGA, D1152H, 4382delA, Q98R, A141D, A120T, R1066H, 3272-26A>G, W19G, L864R, F1078I, Q1476X, P205S, P988R, K1468R, 1898+3A>G, 3272-11A>G, Y1032C, A455E, G178R, R352Q, R117C, 711+3A>G, D110H, D565G, G576A, L206W, V232D, D1270N, E831X. Пациенты-носители «мягких» мутаций с высокой вероятностью имеют лучший нутритивный статус, но и более высокий риск развития панкреатита, чем больные с двумя «тяжелыми» мутациями [2]. В ряде исследований было отмечено, что показатель смертности у больных, имеющих в генотипе две «тяжелые» мутации, значимо выше, чем у больных, имеющих хотя бы одну «мягкую» мутацию. Частично это связывают с большей степенью снижения функции легких и нутритивного статуса, более тяжелой степенью панкреатической недостаточности и более ранней колонизацией *P. aeruginosa* у больных, имеющих две «тяжелые» мутации. Предполагают, что генотип по гену *CFTR* может служить независимым фактором прогноза продолжительности жизни больного МВ [12, 13]. Однако, принимая во внимание широкую вариабельность тяжести поражения легких у больных МВ в течение жизни, следует учитывать, что со временем у больных с мутациями IV, V, VI классов функция легких может значительно снижаться. У взрослых пациентов с мутациями этих классов можно наблюдать тяжелое поражение легких, тогда как у некоторых больных с двумя мутациями I, II или III классов функция легких может оставаться относительно сохраненной в течение длительного времени [2].

Следует иметь в виду, что разделение мутаций на «тяжелые» и «мягкие» является условным и используется в проведении научных исследований, в частности эпидемиологических. Использование же его для оценки клинического прогноза конкретного пациента является некорректным в силу ряда причин:

1. В гене *CFTR* обнаружено значительное количество мутаций, частота которых очень низка, что не позволяет проследить их ассоциацию с фенотипом.
2. Только часть известных мутаций строго ассоциирована с конкретными клиническими проявлениями.
3. Отдельные мутации могут характеризоваться вариабельностью клинических проявлений.
4. Пациенты, гомозиготные по отдельной мутации (такой, например, как F508del), обычно строго ассоциированной с определенной формой МВ, могут иметь менее выраженную степень проявления основных симптомов вследствие ранней диагностики и современной терапии по сравнению с пациентами, диагноз у которых был установлен до введения неонатального скрининга.

На основании имеющихся данных можно сделать следующие выводы:

- фенотип заболевания зависит как от генотипа по гену *CFTR*, так и от сопутствующих факторов (других генов, факторов окружающей среды);
- генотип не позволяет однозначно предсказать тяжесть течения и прогноз заболевания у конкретного индивида;
- диагноз «МВ» не всегда может быть поставлен или отвергнут только на основании результата молекулярно-генетического тестирования;
- при постановке диагноза должны браться в расчет клинические проявления заболевания и дополняться оценкой функции белка CFTR (потовый тест, разность назальных потенциалов или биоптатов прямой кишки) и результатами генетического анализа [2, 7, 14].

3.3. Интерпретация результатов молекулярно-генетического анализа

Аннотация генетических вариантов и интерпретация результатов ДНК-тестирования должны выполняться специалистом в области генетики МВ. Для определения клинической значимости обнаруженных генетических вариантов следует использовать базу данных *CFTR2.org* [15] и Консенсус

по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB: <http://seqdb.med-gen.ru/>), а также рекомендации настоящего Консенсуса и имеющиеся стандарты и руководства [16, 17, 18, 19]. Интерпретация генетических вариантов с неопределенной клинической значимостью и вновь выявленных мутаций с очевидной патогенной значимостью должна проводиться с большой осторожностью и при наличии у специалиста опыта. Обо всех неизвестных ранее клинически значимых находках следует сообщать куратору базы данных SeqDB (<http://seqdb.med-gen.ru/>) либо самостоятельно регистрировать новую информацию на данном ресурсе, используя «Руководство по использованию базы данных SeqDB», – <http://seqdb.med-gen.ru/docs/>. База данных SeqDB создана и поддерживается представителями сообщества специалистов в области генетики муковисцидоза.

3.4. Диагностические критерии МВ

В диагностических критериях заболевания генетической диагностике отводится важная роль, однако диагноз может быть поставлен без данного исследования. Для подтверждения диагноза достаточно двух признаков, по одному из каждого блока:

1.1. Положительная потовая проба и/или

1.2. Две патогенные мутации в гене *CFTR* в транс-положении, вызывающие муковисцидоз (<http://cftr2.org>, <http://seqdb.med-gen.ru/>)*

и

2.1. Неонатальная гипертрипсиногенемия или

2.2. С рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высеив из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины) [20, 21, 22, 23].

* Если мутация не представлена в CFTR2 (<http://cftr2.org>), то возможно использовать <http://seqdb.med-gen.ru/> или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции)

3.4.1. Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ

Относительно недавно Европейское общество по муковисцидозу предложило выделять группу детей после неонатального скрининга с новым диагнозом: «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (CFSPID) – и выработало новые рекомендации для наблюдения за данной группой детей. В рекомендациях по муковисцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation) для этой группы детей используется термин *CFTR*-зависимый метаболический синдром (*CFTR*-related metabolic syndrome, CRMS).

Рекомендовано после неонатального скрининга детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания разделять на две группы:

A – имеющие нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене *CFTR*, из которых, по крайней мере одна имеет «неясные» фенотипические последствия;

B – имеющие пограничные значения хлоридов пота и одну или ни одной мутации в гене *CFTR*.

Наблюдение за детьми с данным диагнозом осуществляется в центрах МВ. В возрасте 2 лет им рекомендовано проведение потовой пробы, так как у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы МВ [24, 25].

3.4.2. ДНК-диагностика при *CFTR*-связанных нарушениях

Под *CFTR*-связанными нарушениями (*CFTR*-related disorders) принято понимать клинические состояния, ассоциированные с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не соответствующие полностью диагностическим критериям МВ [22, 23, 26].

К таким состояниям относятся двустороннее врожденное отсутствие семявыносящих протоков, рецидивирующий острый или хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы [23, 26].

Обязательным условием постановки диагноза является наличие хотя бы одной идентифицированной мутации в гене *CFTR* [22]. Однако клиническая практика показывает, что почти у 70–75% больных с диссеминированными бронхоэктазами диагностируется МВ и нередко больной с бесплодием при дообследовании оказывается больным МВ.

Высказано предположение, что в основе патофизиологических изменений при *CFTR*-связанных нарушениях лежит нарушение бикарбонатной проводимости канала *CFTR*. Канал *CFTR* осуществляет проведение не только ионов хлорида (Cl^-), но и ионов бикарбоната (HCO_3^-). Экспериментально показано, что бикарбонатная проводимость канала *CFTR* повышается посредством WNK1-SPAK-активации [27]. Полное нарушение функции *CFTR* как хлорного канала при «тяжелых» мутациях приводит к клинической картине МВ. При таких генетических вариантах, как R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R, D1270N, проводящие свойства *CFTR* для хлоридов сохраняются. Однако наличие этих вариантов в молекуле *CFTR* нарушает активационный механизм WNK1-SPAK, что приводит к селективному нарушению функции *CFTR* как бикарбонатного канала. При этом поражаются органы, использующие, как полагают, *CFTR* для секреции бикарбоната, что повышает риск развития панкреатита, синусита и мужского бесплодия [27].

Генетические особенности врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (ВДОСП; CBAVD)

Около 3% случаев бесплодия у мужчин обусловлено наличием ВДОСП. Заболеваемость ВДОСП составляет приблизительно 1:1000 мужчин. Установлено, что в большинстве случаев изолированное ВДОСП является аутосомно-рецессивным генетическим расстройством, связанным с мутациями в гене *CFTR* с сохранением остаточной функции белка *CFTR*. Для ВДОСП характерно носительство в транс-положении одной «тяжелой» и одной «мягкой» мутации или двух «мягких» мутаций, а также «мягкой» мутации и мутации с неопределенной клинической значимостью или двух мутаций с неопределенной клинической значимостью [23].

У мужчин с ВДОСП в европейских популяциях наиболее распространенными являются два компандных гетерозиготных генотипа: мутация F508del в транс-положении с вариантом IVS8-5T (28%) или с мутацией R117H (6%). Частота F508del при ВДОСП варьируется от 12 до 33%. Вариант IVS8-5T обнаружен во многих случаях ВДОСП даже в популяциях, где МВ встречается редко. Частота аллеля IVS8-5T у мужчин с ВДОСП составляет 25-40%, что в 5-8 раз выше, чем в общей популяции. Генотип, гомозиготный по этому аллелю, распространен при ВДОСП. Для ВДОСП характерно сочетание мутации R117H с аллелями IVS8-5T и IVS8-7T в цис-положении (комплексные аллели – R117H-5T и R117H-7T). Комплексный аллель R117H-5T часто встречается у пациентов с МВ, в то время как аллель R117H-7T, как правило, не связан с МВ. Повторы IVS8-TGn (IVS8-TG12 или TG13) в цис-положении с IVS8-5T также встречаются при ВДОСП. У пациентов с ВДОСП были обнаружены комплексные аллели: G576A-R668C, D443Y-G576A-R668C, R74W-V201M-D1270N и S1235R-IVS8-5T [23].

Ген CFTR и рецидивирующий (или хронический) панкреатит

Панкреатит может быть обусловлен мутациями в ряде генов и встречаться как у людей без МВ, так и на его фоне. Мутации в гене *CFTR* встречаются у 32-48% больных хроническим панкреатитом с аутосомно-рецессивным типом наследования и у 10-15% больных МВ с сохранной функцией поджелудочной железы. Больные МВ с «мягкими» мутациями чаще имеют панкреатит.

Помимо мутаций в гене *CFTR* при панкреатите встречаются мутации в генах *SPINK1* (ингибитор сериновой протеазы, тип Казал 1; serine protease inhibitor, Kazal type 1), *PRSS1* (катионный трипсиноген), *AIAT* (α_1 -антитрипсин).

Предполагают возможность дигенного наследования панкреатита: часто у пациентов с панкреатитом обнаруживают гетерозиготное носительство мутаций в генах *CFTR* и *PRSS1* или *SPINK1* [28].

3.5. Генетический диагноз – фармакогенетическая терапия

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами и делятся на группы [29]:

- Корректоры CFTR: цель – увеличить количество и доставку белка CFTR к поверхности клетки.
- Потенциаторы CFTR: цель – увеличить активность ионного канала CFTR, расположенного на поверхности клетки.
- Препараты со свойствами модуляторов и потенциаторов.
- Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодона CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса).

В связи с многообразием мутаций гена *CFTR* и различными их последствиями разработка этиотропной и патогенетической терапии, направленной на восстановление функции гена, изначально была сложной задачей и шла по нескольким направлениям:

1. Препараты для носителей мутаций класса I.
2. Препараты для носителей мутаций класса II и наиболее часто встречающейся мутации F508del.
3. Препараты для носителей «мягких» мутаций.
4. Препараты, работающие при всех классах мутаций.

В настоящее время удалось добиться успеха при разработке препаратов, направленных на коррекцию последствий определенного вида мутаций II-V классов – потенциаторов и корректоров. Мишенью потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, расположенные в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов). Первым препаратом стал Ивакафтор (Калидеко, VX-770) компании Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Препарат получил одобрение FDA для лечения детей, больных МВ, старше 2 лет и взрослых, имеющих одну из 10 мутаций: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R или R117H. Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного контроля качества и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса), – 4-фенилбутират/генистен; VX-809. Для терапии пациентов со II классом мутаций (генотип F508del/F508del) разработан комбинированный (корректор + потенциатор) препарат Оркамби (V809 и V770), он показан пациентам старше 6 лет. Идут исследования по снижению возрастных ограничений [7, 29].

Таким образом, разработанные препараты стали новым шагом в терапии МВ, повышении качества и продолжительности жизни больных. Исследования в области этиопатогенетической фармакотерапии МВ продолжаются (<http://investors.vrtx.com>; <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker/>).

3.6. Другие гены, связанные с развитием МВ

У некоторых пациентов с МВ не удается выявить мутации в гене *CFTR* в обоих аллелях. Это наблюдается в 1-1,5% случаев при полной клинической картине заболевания.

Частично это может быть объяснено тем фактом, что в большинстве случаев проводится исследование лишь кодирующей части гена *CFTR*, и иногда также смежных экзон-интронных участков. Мутации, расположенные в регуляторных участках интронов и промоторных областях гена, в большинстве случаев не исследуются и не анализируются. Распространенность крупных структурных изменений гена (делеций и дупликаций) до настоящего времени также не изучена [2].

Необходимо упомянуть, что МВ характеризуется не только нарушением секреции хлоридов, но и повышенной абсорбцией натрия в дыхательных путях. Транспорт ионов натрия осуществляется через чувствительный к амилориду натриевый канал, состоящий из трех субъединиц. Известно, что повышенная экспрессия гена *Scnn1b*, кодирующего одну из субъединиц, приводит к развитию муковисцидозоподобного состояния в легких у мышей [31]. Это позволяет предположить, что на-

рушения гена *SCNN1B* могут вызывать заболевание и у людей. По крайней мере у двух пациентов с нетипичным МВ, у которых не идентифицированы мутации в кодирующей области гена *CFTR*, выявлены функционально значимые мутации в гене *SCNN1B* [32]. Генетические факторы, лежащие в основе других случаев МВ без мутаций в гене, остаются невыясненными [2].

Гены-модификаторы

Различия в характере течения заболевания у больных с одинаковым генотипом по гену *CFTR* наблюдаются как среди неродственных индивидов, так и между сибсами, испытывающими равное влияние таких средовых факторов, как условия проживания, социально-экономический статус, методы лечения. В мультицентровых исследованиях Европы и США выявлены достоверно более высокая конкордантность клинических проявлений (тяжесть бронхолегочного процесса, поражение печени, наличие в анамнезе мекониевого илеуса и синдрома дистальной интестинальной обструкции, нутритивный статус) у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными и просто сибсами, а также значительный диапазон варибельности характера течения МВ внутри пар сибсов [7, 33]. Приведенные данные свидетельствуют о возможном влиянии на спектр и тяжесть клинических проявлений МВ других, в том числе генетических, факторов, отличных от гена *CFTR*. Модифицирующее действие могут оказывать как гены, продукты которых регулируют экспрессию, функцию и утилизацию белка CFTR, так и гены, продукты которых участвуют в процессах, задействованных в патогенезе клинических проявлений МВ.

В результате полногеномного анализа ассоциаций выявлены два кластера генов, расположенных в регионах хромосом 11p13 (гены *APIP*, *EHF*, *ELF5*, *PDHX*) и 20q13.2 (гены *CBLN4*, *MC3R*, *CASS4*, *CSTF1*, *AURKA*), модулирующих тяжесть поражения легких при МВ; показано, что гены *SLC26A9*, *SLC6A14*, *SLC9A3*, *SLC4A4*, *MSRA*, *ADIPOR2* являются модификаторами мекониевого илеуса, а ген *ARRDC3* – регулятором массы тела и энергозатрат у мужчин; для генов *SLC26A9*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* и *IGF2BP2* показана ассоциация с МВ-зависимым диабетом [33].

В результате поиска генов-кандидатов выявлены ассоциации гена *MNL2* со снижением функции легких при МВ, с ранним поражением *P. aeruginosa* и малой продолжительностью жизни; для генов *TGFB1*, *IFRD1*, *IL-8*, *EDNRA* показана ассоциация с тяжестью поражения легких; гены *CAPN10*, *TCF7L2* ассоциированы с МВ-зависимым диабетом, а гены *SERPINA1*, *SERPINA2* – с поражением печени при МВ (цирроз с портальной гипертензией) [33].

3.7. Частота и распределение мутаций

В постоянно обновляемой базе данных (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>) Консорциума по генетическому анализу МВ (CFGAC) представлено более 2000 вариантов нуклеотидной последовательности, выявленных в гене *CFTR* [1]. Только часть из них напрямую связана с развитием заболевания [15; <http://seqdb.med-gen.ru/>].

Наиболее распространенной мутацией гена *CFTR* является F508del, ранее обозначаемая как ΔF508. По имеющимся данным, ее частота составляет более 65% в объединенной мировой выборке обследованных больных МВ. В Европе наблюдается снижение частоты мутации F508del с северо-востока на юго-запад. Около 20-ти прочих мутаций встречаются в мировой выборке с частотой выше 0,1%. Распространенность отдельных мутаций может существенно варьироваться в конкретных регионах и популяциях, что является следствием эффекта дрейфа генов в различных религиозных, этнических или географических изолятах. В России наиболее частой мутацией также является F508del, составляющая около 52% от общего числа мутантных аллелей в объединенной выборке больных МВ. Ее частота варьируется от 40 до 60% в разных регионах. К настоящему времени у российских пациентов с МВ выявлено 155 различных мутантных аллелей гена *CFTR* (Табл. 1), большинство из которых являются весьма редкими [34]. Десять наиболее частых мутаций у российских больных составляют 71,22% от всех мутантных аллелей. Две мутации были определены у 70,4% от числа больных, у которых проводилось генетическое исследование, одна – у 23,1%, ни одной мутации не удалось выявить у 6,5% больных [34].

Таблица 1. Аллельная частота мутаций муковисцидоза в РФ (регистр 2015 г.)

№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %
1	F508del	51,67	2	CFTRdele2,3	5,68	3	E92K	2,43
4	3849+10kbC>T	2,10	5	2143delT	1,90	6	W1282X	1,82
7	2184insA	1,80	8	N1303K	1,35	9	1677delTA	1,29
10	G542X	1,18	11	L138ins	1,07	12	394delTT	0,82
13	R334W	0,80	14	3821delT	0,45	15	S1196X	0,33
16	2789+5G>A	0,33	17	3272-16T>A	0,31	18	W1282R	0,29
19	3944delGT	0,29	20	S466X*	0,27	21	R1066C	0,26
22	c.1243-1247del	0,22	23	R553X	0,18	24	712-1G>T	0,16
25	3849G>A	0,16	26	621+1G>T	0,16	27	S945L	0,12
28	4015delA	0,12	29	S1159F	0,10	30	R1162X	0,10
31	CFTRdup 6b-10	0,10	32	R347P	0,10	33	L1335P	0,10
34	W1310X	0,10	35	1898+1G>A	0,10	36	G85E	0,10
37	E217G	0,08	38	S1159P	0,08	39	1716+1G>A	0,08
40	R1158X	0,08	41	1898+1G>C	0,08	42	Q98R	0,08
43	3659delC	0,06	44	1248+1G>A	0,06	45	R785X	0,06
46	I506T	0,06	47	R114H	0,06	48	604insA	0,06
49	4428insGA	0,06	50	D1152H	0,06	51	Y84X	0,06
52	1898+2T>C	0,06	53	4382delA	0,06	54	CFTRdel4-11	0,06
55	R75X	0,04	56	624delT	0,04	57	3085-3088delTTGA	0,04
58	681delC	0,04	59	D579Y	0,04	60	Y569H	0,04
61	Q493R	0,04	62	A96E	0,04	63	4022insT	0,04
64	R792X	0,04	65	2183AA>G	0,04	66	CFTRdele8	0,04
67	D110H	0,04	68	I75delC	0,04	69	2184delA	0,04
70	574delA	0,04	71	p.I1328K	0,04	72	K598ins	0,02
73	A120T	0,02	74	W79X	0,02	75	R117C	0,02
79	1660delG	0,02	80	2118del4	0,02	81	CFTRdele2	0,02
82	R1066H	0,02	83	-741T>G	0,02	84	E1104X	0,02
85	W496X	0,02	86	W227X	0,02	87	T388M	0,02
88	E1433G	0,02	89	Q290X	0,02	90	L863R	0,02
91	W401X	0,02	92	4005+1G>A	0,02	93	185+1G>T	0,02
94	c.1580dupA	0,02	95	L568F	0,02	96	P988R	0,02
97	1717-1G>A	0,02	98	I525-1G>A	0,03	99	K1468R	0,02
100	L1093P	0,02	101	R851X	0,02	102	R709X	0,02
103	G551D	0,02	104	W19G	0,02	105	3272-26A>G	0,02
106	L812X	0,02	107	c.3532-3535dup	0,02	108	4005+1G>T	0,02
109	Q1412X	0,02	110	CFTRdele19-22	0,02	111	D572N	0,02
112	G480S	0,02	113	3272-11A>G	0,02	114	4374+1G>A	0,02
115	G461E	0,02	116	T604I	0,02	117	Y1032C	0,03
118	CFTRdele2-8	0,02	119	E92A	0,02	120	G1249E	0,02
121	296+1G>T	0,02	122	c.1679+1G>T	0,02	123	R1102X	0,02
124	Q359K-T360K	0,02	125	I530T	0,02	126	2790-2A>G	0,02
127	E403D	0,02	128	F1078I	0,02	129	Q1038X	0,02
130	4095+1G>T	0,02	131	S549N	0,02	132	Y569D	0,02
133	W361X	0,02	134	Q1476X	0,02	135	406-1G>A	0,02
136	P205S	0,02	137	CFTRdele1-11	0,02	138	p.T1036N	0,02
139	1219delG	0,02	140	541del4	0,02	141	c.869+2T>G	0,02
142	324delC	0,02	143	4040delA	0,02	144	3791delC	0,02
145	2114delT	0,02	146	4025delG	0,02	147	3457delA	0,02
148	1027delG	0,02	149	3321delG	0,02	150	1366delG	0,02
151	2043delG	0,02	152	1680-1G>C	0,02	153	663delT	0,02
154	3359delCT	0,02	155	583delC	0,02	156	CFTRdele18-20	0,02

* Включая мутации S466X и S466X-R1070Q

Приведенные в Таблице 1 данные дают общее и несколько смещенное представление о разнообразии и частоте мутаций у российских пациентов с МВ, что связано с рядом особенностей проведения тестирования:

- ДНК-тестирование не является обязательным этапом при диагностике МВ, в том числе и в ходе неонатального скрининга в России, и выполняется по желанию родителей ребенка. Поэтому во многих регионах обследованы не все больные с установленным диагнозом;
- ДНК-тестирование большей части пациентов выполнялось на панелях, включающих ограниченный спектр мутаций (от 11–16 до 30 мутаций);
- в ряде случаев у пациентов с МВ не удается обнаружить двух мутаций, что может быть связано с их отсутствием в стандартных тест-системах, несовершенством алгоритмов ДНК-тестирования, существованием неизвестных ранее генетических вариантов, атипичных случаев МВ или МВ-подобных состояний, связанных с нарушением работы иных генов.

На основании сведений об эпидемиологической генетике МВ можно сделать следующие предположения:

- частота и спектр мутаций, ассоциированных с развитием МВ, варьируются в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности обследуемых пациентов с МВ;
- отсутствуют репрезентативные сведения о спектре и частотах мутаций в гене *CFTR* для всей российской популяции и ряда регионов;
- для расчета вклада отдельных мутаций и их связи с развитием заболевания необходимо продолжить работу по созданию общероссийского регистра пациентов с МВ с внесением в него информации о результатах молекулярно-генетического тестирования всех диагностированных пациентов вне зависимости от формы проявления, возраста манифестации и региона проживания.

3.8. Этнические особенности спектра мутаций в гене *CFTR* у российских больных МВ

Спектр и относительные частоты мутаций гена *CFTR* могут существенно варьироваться не только в разных обследуемых регионах, но и в разных этнических группах. В регионах с преобладающим русским населением наиболее частыми являются мутации F508del (50-55%), CFTRdele2,3 (3,5-8,3%), 2143delT (1,1-3,8%), 2184insA (1,5-2,5%). Наименьшее значение относительной частоты мутации F508del отмечено в Северо-Кавказском ФО – 28,57%, но здесь высокую долю составляют мутации 1677delTA (18,75%), W1282X (16,07%) и E92K (2,68%). Мутация 1677delTA распространена среди автохтонных народов Кавказского региона. Так, у чеченских пациентов с МВ (34 индивида) ее доля составляет 66,2%, высока также доля мутации E92K (14,7%).

В недавно проведенной работе, в рамках которой исследованы больные МВ из Республики Чувашия [35], показано, что преобладающей по частоте мутацией у чувашских пациентов является мутация E92K, ранее обнаруживаемая в странах юго-восточного Средиземноморья, в частности в Турции [26, 36]. Мутация E92K обнаружена на 55,6% мутантных хромосом (20/36) у 18 обследованных чувашских пациентов, тогда как относительная доля мутации F508del составила 25% (9/36). Анализ здоровых индивидов показал, что гетерозиготным носителем мутации E92K является каждый 68-й житель Чувашии (5/343, т.е. 1:68), а мутации F508del – каждый 86-й [35]. Мутация E92K встречается у пациентов из разных популяций Волго-Уральского региона (Чувашия – 53,19%, Удмуртия – 6,76%, Татарстан – 2,38%, Башкирия – 1,37%, Самарская область – 3,06%, Пермский край – 0,75%, Оренбургская область – 1,96%), в Ханты-Мансийском АО (3,85%), а также во многих других регионах РФ [34]. Высокая доля мутации E92K у чувашей, вероятно, объясняется эффектом основателя и прохождением популяции чувашей через «бутылочное горлышко» в XIV веке.

Мутация W1282X встречается в разных регионах мира. Предполагают, что мутация W1282X произошла в результате единичного мутационного события в популяции ближневосточных евреев до их переселения в Европу. Наибольшей величины ее частота достигает в популяции евреев-ашкенази Израиля (до 50% мутантных аллелей у больных с МВ). Распространение мутации W1282X в других регионах Европы и мира связывают с расселением евреев-ашкенази. Относительно высокая доля

этой мутации наблюдается в регионах с высоким уровнем урбанистического населения. Аналогичную тенденцию можно наблюдать и в России: в Москве – 2,93%, Смоленске – 2,94%, Новосибирске – 2,56%, Кемеровской области – 2,17% [34]. Интересным фактом является недавно обнаруженная высокая доля мутации W1282X у больных МВ карачаевцев (18 из 20 аллелей, 90%). Частота мутации W1282X в выборке здоровых карачаевцев из Карачаево-Черкесии составила 1,8% (6/660 хромосом). Проникновение мутации W1282X на Восточный Кавказ можно связать с миграцией евреев из Византии через северное Причерноморье или Грузию в раннем средневековье, или через Персию, или Иран в позднем средневековье. Высокую долю мутации W1282X в этой популяции можно объяснить эффектом основателя [37]. Кроме «урбанистической» привязанности также очевиден вектор распространения мутации W1282X с юга на север – с максимальной концентрацией в кавказских республиках (в частности, в Карачаево-Черкесии) и минимальной встречаемостью в регионах севернее Москвы.

Мутацию 394delTT называют «нордической» («северной»): она распространена с высокой частотой в странах, расположенных по побережью Балтийского моря и вдоль связанных с ним речных путей (в Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии, Эстонии, России и т.д.). В России эта мутация обнаружена также в регионах проживания тюркоязычных народов, в этногенезе которых прослеживается угро-финский элемент (Татарстан – 1,59%, Башкирия – 1,37%, Нижегородская обл. – 1,41%, Оренбургская обл. – 1,96%, Самарская обл. – 1,02%) [34].

Мутация 1677delTA, впервые обнаруженная у грузинских пациентов [26, 38], распространена на Кавказе у людей, относящихся и к другим этническим группам: у чеченцев, ингушей, армян и др. (см. Табл. 2).

В небольшой группе пациентов из Дагестана неоднократно выявлены мутации: A96E, S1159F, R1066C, 1248+1G>A (последняя мутация также однократно встретилась у осетина).

Таблица 2. Спектр мутаций в гене CFTR в этнических группах российских больных муковисцидозом

Мутация	Этносы
F508del	Чеченцы (3/36) Осетины (1/4) Дагестанцы (7/18) Армяне (7/26) Черкесы (1/2) Татары (27/60) Башкиры (2/3) Грузины (4/16) Калмыки (1/2)
1677delTA	Чеченцы (21/36) Ингуши (4/4) Дагестанцы (1/18) Армяне (4/26) Грузины (3/16)
W1282X	Чеченцы (1/36) Осетины (1/4) Карачаевцы (18/20) Татары (2/60) Еврей-ашкенази (30-50%) [34]
G542X	Армяне (6/26) Татары (1/60)
R334W	Чеченцы (1/36) Греки (1/2)
E92K	Чуваши (20/36) [35] Чеченцы (1/36) Татары (2/60) Башкиры (1/3)
R347P	Дагестанцы (1/18)

R117H	Дагестанцы (1/18)
A96E (c.287C>A)	Дагестанцы (3/18)
S1159F	Дагестанцы (2/18)
c.1262delC (p.Thr421IlefsX21)	Дагестанцы (1/18)
CFTRdele2,3	Армяне (1/26) Татары (2/60) Грузины (1/16)
2184insA	Армяне (1/26)
c.3084_3088delinsATG	Осетины (2/4)
R1066C	Карачаевцы (1/20)
R709X	Карачаевцы (1/20)
394delTT	Татары (2/60)
3849+10kbC>T	Татары (2/60) Грузины (1/16)
3821delT	Татары (1/60)
N1303K	Татары (1/60)
S466X(TGA)-R1070Q	Татары (1/60)
2789+5G>A	Татары (1/60)
c.1725delT (p.Phe575LeufsX4)	Калмыки (1/2)
I506T	Иранцы (2/2)

1 – [34]; 2 – [35]

В НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ (г. Томск), систематически проводится анализ спектра мутаций гена CFTR у больных МВ из Сибирского региона (среди обследованных пациентов преобладают русские). Помимо основного, наиболее частого, генного дефекта F508del, следующие мутации выявляются с частотой >4%: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, R1066C; с частотой >2%: G542X, 3849+10kbC>T, R1162X, 2143delT, L138ins, E217G и функционально значимый вариант 5T (IVS8-5T); с частотой ~1%: 2184delA, 394delTT, W1282X, N1303K, R347P, R553X, 3821delT, R117C, Y569C, 3791delC, 2789+5G>A, L1335P, 4015delA, 4040delA, W1310X, R1158X, 1898+1G>C, 1898+1G>A, 1898+2T>C, S1196X, G228R, Q98R, 3944delGT, I148T, 4382delA и крупные внутригенные делеции/дубликации. Охарактеризованы мутации у представителей коренных народностей Сибири (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы). Спектр определенных у них мутаций: F508del, c.650A>G (E217G), R1066C, R1162X, c.293A>G (Q98R), c.682G>C (G228R); две последние – новые мутации [39].

3.9. Подход к генетическому тестированию

По рекомендациям Европейского консенсуса по МВ [2], для обеспечения высокой эффективности диагностический метод должен обеспечивать выявление по крайней мере одной клинически значимой мутации в гене CFTR не менее чем у 90% больных МВ. При ДНК-диагностике необходимо обеспечивать качественное и достоверное обнаружение генетических вариантов в исследуемой популяции/регионе. Использование в ходе тестирования ограниченного набора мутаций может привести к возникновению ряда проблем, связанных с невысокой диагностической чувствительностью такого подхода в генетически гетерогенных популяциях, и необходимости разработки специфических диагностических панелей, включающих расширенный спектр мутаций.

Для обеспечения достоверности результатов проводимых исследований следует разработать алгоритм и стандарты проведения молекулярно-генетического тестирования и использовать лишь те диагностические методы и наборы реагентов, которые прошли необходимые клинические испытания и имеют подтвержденные в рамках тестирования на достоверной выборке образцов из российской популяции диагностические и аналитические характеристики.

Также необходимо отметить важность создания и ведения регистра пациентов с МВ с обязательным внесением в него информации об определенном генотипе в целях разработки более оптимальных диагностических панелей для конкретных регионов.

3.9.1. Панели мутаций гена *CFTR*, используемые в Российской Федерации

1. *CFTR*dele2,3, G85E, 394delTT, R117H, E92K, A96E, L138ins, 604insA, 621+1G>T, R334W, R347P, S466X (TGA), I507del, F508del, 1677delTA, 1717-1G>A, G542X, G551D, R553X, 2143delT, 2183AA>G, 2184insA, 2789+5G>A, 3272-16T>A, S1159P(F), S1196X, 3667insTCAA, 3821delT, 3849+10kbC>T, W1282X, W1282R, 3944delGT, N1303K – лаборатория генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» (www.med-gen.ru) [35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46].
2. F508del, I507del, 1677delTA, *CFTR*dele2,3, E92K, 3849+10kbC>T, R334W, R347P, G551D, R553X, G542X, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 306delTAGA, 3821delT, L138ins, N1303K, W1282X, 3944delGT, 2176insC, 2183delAA, 2183AA>G и коммерческий набор «Elucigene CFEU2v1» (фирма Gen-Probe, США) на 50 частых европейских мутаций – НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ (www.medgenetics.ru) [39].
3. *CFTR*dele2,3, G85E, 394delTT, R117H, E92K, E92X, L138ins, 621+1G>T, R334W, R347P, S466X, I507del, F508del, 1677delTA, 1898+1G>C, G542X, G551D, R553X, L581X, 2143delT, 2183delAA, 2183AA>G, 2184insA, S945L, R1066C, S1159P, R1162L, L1335P, R1162X, S1196X, 3849+10kbC>T, W1282X, W1282R, N1303K – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, СПб. [48].
4. *CFTR*dele2,3, F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, N1303K, L138ins, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delGT, S1196X, 621+1G>T, E92K, 327226A>G, 4015delA, 4022insT, W1282R, 2785+5G>A, 3272-16T>A, S466X, 1898+1G>A, 3120+1G>A, R347P, S945L – компания «Центр молекулярной генетики» (<http://www.dnalab.ru/diseasesdiagnostics/cysticfibrosis>).
5. F508del, *CFTR*dele2,3, E92K, 3849+10kbC>T, 2184insA, W1282X, 2143delT, N1303K, G542X, 1677delTA, L138ins, R334W, 394delTT, 3821delT, 2789+5G>A, S466X, S1196X, 3272-16T>A, W1282R, 3944delGT, 3849G>A, 712-1G>T, 621+1G>T, R553X, 367del5, 4015delA, G85E, W1310X, S1159P, R347P, *CFTR*dup 6b-10, S945L, R1066C, 1898+1G>A, R1162X, S1159F, L1335P, R785X, R117H, 4428insGA, D1152H, 604insA, 624delT, I506T, A96E, 3859delC, 1716+1G>A, 3272-26A>G, G551D, 2183AA>G – лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, г. Москва.

Качество и достоверность результатов молекулярно-генетического тестирования в значительной степени зависят от комплекса факторов:

- наличия стандартов и контрольных образцов для проверки качества исследования в лаборатории;
- спектра тестируемых генетических нарушений гена *CFTR*;
- метода, используемого для проведения исследования;
- диагностических характеристик используемой панели мутаций в гене *CFTR* для популяции, в которой проводится исследование;
- квалификации специалиста, выполняющего лабораторную часть исследования;
- квалификации специалиста, выполняющего интерпретацию и трансляцию результатов тестирования;
- наличия внешнего контроля качества исследования;
- использования стандартного и однозначного алгоритма ДНК-тестирования в общей схеме диагностики МВ.

3.9.2. Стратегия молекулярной диагностики МВ

Согласно выработанным Консенсусом по МВ рекомендациям [2], стратегия молекулярной диагностики МВ включает несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск мутаций, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый. Для многих стран Европы и Америки определены специфичные панели, обычно включающие 25-35 мутаций, позволяющие выявить до 75-90% всех мутантных аллелей гена *CFTR*. Применяемые в России панели представлены в Разделе «Панели мутаций гена *CFTR*, используемые в Российской Федерации».

На втором этапе проводят расширенный поиск более редких мутаций, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS).

В ФГБНУ «МГНЦ» (Москва), НИИ медицинской генетики, НИМЦ (Томск), НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и в ООО «Центр молекулярной генетики» (Москва) на втором этапе используют метод секвенирования по Сэнгеру для выявления мутаций в гене *CFTR* у пациентов, у которых на первом этапе не были идентифицированы одна, либо обе мутации. Компанией «Парсек Лаб» (Санкт-Петербург) (www.parseq.pro) разработан метод диагностики мутаций гена *CFTR* на основе высокопроизводительного секвенирования нового поколения. В автоматическом режиме выявляются 319 мутаций, ответственных за развитие клинически значимых проявлений МВ, а также широкий спектр мутаций с неподтвержденным/неизвестным клиническим эффектом (включая мутации *de novo*). Метод позволяет также обнаруживать крупные делеции/ дупликации гена. Все выявленные методом NGS патогенные варианты гена *CFTR* подтверждаются методом секвенирования по Сэнгеру [47].

В лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России проводится диагностика методом NGS с использованием технологии таргетного обогащения всех кодирующих, прилегающих интронных, а также 3' - и 5' -нетранслируемых областей гена *CFTR*. Все выявленные на этом этапе патогенные варианты гена *CFTR* также подтверждаются методом секвенирования по Сэнгеру.

Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Это можно сделать, используя следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазную зондовую амплификацию либо QFMP – количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР.

К настоящему времени у российских пациентов с МВ выявлены несколько протяженных делеций: *CFTR*deleprom.-10, *CFTR*dele2-8, *CFTR*dele5-6a, *CFTR*dele5-10, *CFTR*dele12-13,16, у нескольких пациентов выявлены делеция *CFTR*dele6b-10, а также протяженные дупликации: *CFTR*dup6b-10, *CFTR*dup23,24, *CFTR*dupprom-10. Следует учитывать, что, согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить мутацию в 98%. Результаты поиска мутаций в гене *CFTR* у российских пациентов, проведенного в соответствии с представленной стратегией, согласуются с данными Европейского консенсуса [41]. И все-таки остается небольшое число пациентов, у которых одна или даже обе мутации не идентифицированы. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются мутации, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенкопиями МВ. В таких случаях при проведении сегрегационного анализа сцепленных с геном *CFTR* ДНК-маркеров можно определить статус носительства определенных гаплотипов членами обследуемой семьи и подтвердить или опровергнуть обусловленность заболевания нарушениями в гене *CFTR*. Так, выявлены две семьи из Германии, в которых дети с МВ унаследовали от родителей оба гена *CFTR*, так же как и их здоровые сибсы; а также две семьи из США, где больные сибсы различались по обоим родительским копиям гена *CFTR* [2].

3.10. Пренатальная диагностика МВ. Организация пренатальной диагностики МВ в России

Особого внимания заслуживает пренатальная диагностика (ПД) МВ в семьях высокого риска. Отличительной чертой молекулярной диагностики является ее универсальность. Это означает, что диагностика может проводиться на любой стадии онтогенеза, в том числе до рождения, и материалом для ДНК-анализа могут быть любые клетки и ткани плода.

Благодаря успехам медицины зародыш человека доступен для исследований, а значит, и для диагностики практически на любой стадии развития. Выбор инвазивного метода определяется сроком беременности, инструментальной и методической оснащенностью центра ПД, а также квалификацией акушера-оператора. Для забора плодного материала обычно используют один из трех основных методов. К таковым относятся трансабдоминальная аспирация

ворсин хориона/плаценты, амниоцентез или кордоцентез. Образцы ДНК выделяют из биоптатов хориона (плаценты), клеток амниотической жидкости или лимфоцитов пуповинной крови плода. При необходимости для молекулярного анализа можно использовать соскоб клеток с цитологических препаратов, ранее использованных для кариотипирования зародыша. Принимая во внимание высокую точность методов молекулярной диагностики, их большую чувствительность, необходимо помнить, что ее эффективность в значительной мере предопределена соблюдением следующих основных правил:

1. Необходимость точного клинического диагноза у пробанда

Отсутствие точного клинического диагноза «МВ» у пробанда делает применение молекулярно-генетических методов при ПД некорректным (учитывая, что при невыявленных патологических мутациях у пробанда предполагается проводить косвенную пренатальную ДНК-диагностику по сцепленным ДНК-маркерам). К сожалению, несовершенство лабораторных методов, недостаточный опыт клиницистов и медицинских генетиков, консультирующих семьи высокого риска, нередко ведут к тому, что на инвазивную ПД направляются женщины, не относящиеся к группе высокого риска по этому заболеванию.

2. Своевременное обследование молекулярными методами больного и семьи высокого риска

Идентификация мутаций в гене *CFTR* в каждой семье – необходимое условие успешной ПД. Особенно важно, чтобы идентификация мутаций и молекулярное маркирование мутантных хромосом были проведены еще при жизни больного и ДНК-обследование каждой семьи высокого риска осуществлено до наступления следующей беременности. Своевременное направление семей или образцов крови семей высокого риска до наступления следующей беременности в центры ДНК-диагностики для идентификации мутаций и выяснения информативности семьи является одним из необходимых условий успешного проведения ПД.

3. Выбор оптимального срока ПД

Решающим преимуществом молекулярной диагностики является возможность использовать для анализа любые ДНК-содержащие клетки организма или ткани. Анализ может быть проведен на любой стадии онтогенеза, начиная со стадии зиготы. На сегодняшний день можно диагностировать МВ в доимплантационном периоде. Материалом для диагностики являются полярные тельца зиготы или отдельные бластомеры дробящейся яйцеклетки, полученные микрохирургическим путем от доимплантационных зародышей – продуктов экстракорпорального оплодотворения.

Исходя из интересов женщины, оптимальным периодом для ПД молекулярными методами считается I триместр (10-12-я неделя). Это, однако, требует детального ДНК-анализа семьи еще до наступления беременности. Нередко ДНК-диагностику проводят и во II триместре, особенно в частично информативных семьях, когда необходимо дополнить ДНК-диагностику соответствующими биохимическими исследованиями.

4. Получение не загрязненного материнскими тканями материала плода

В ПД молекулярными методами важно предотвратить контаминацию плодного образца материнскими клетками. Учитывая крайне высокую чувствительность метода ПЦР, избежать загрязнения образцов плодных тканей материнскими клетками можно только путем тщательного отбора ворсинок хориона или плаценты под бинокулярной лупой с последующим отмыванием физиологическим раствором. Особенно важно не допустить попадания материнской крови при заборе пуповинной крови плода путем кордоцентеза. Высокий уровень акушера-оператора и использование качественных реактивов на выявление примеси материнской крови позволяют избежать этого осложнения [49].

5. Четкость рекомендаций после ПД

Исходом пренатальной ДНК-диагностики может быть подтверждение диагноза «МВ» у плода или его исключение (с максимальной вероятностью 99,9%). В последнем случае плод может быть гетерозиготным носителем или не иметь мутантного аллеля гена *CFTR*.

В любом случае женщина (семья) должна быть в максимально сжатые сроки осведомлена о результатах диагностики и, соответственно, о вероятности рождения больного гетерозиготного носителя или полностью здорового ребенка.

Окончательное решение о сохранении или прерывании беременности всегда остается прерогативой самой пациентки. При прерывании беременности настоятельно рекомендуется верификация диагноза молекулярными или другими доступными методами.

Нередко ПД молекулярными методами оказывается затруднена в семьях высокого риска, в которых больной МВ ребенок уже умер, а мутации гена *CFTR* не удалось идентифицировать. В таких семьях возможна ПД заболевания биохимическим методом.

Характерные изменения в спектре белков амниотической жидкости плодов с МВ выявляются в течение короткого периода (с 16-й по 20-ю неделю беременности) и являются результатом нарушения проходимости кишечника плода вследствие транзиторного или персистирующего илеуса.

Пренатальная диагностика муковисцидоза в России проводится в ФГБНУ «МГНЦ» (Москва), НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и в ООО «Центр молекулярной генетики» (Москва).

Алгоритм и точность молекулярной ПД, возможные источники ошибок

В ПД молекулярными методами важно учитывать два основных источника ошибок: 1) контаминацию плодного образца материнскими клетками (о которой сказано выше) и 2) возможность кроссинговера при использовании непрямого (косвенного) метода диагностики.

Опыт ПД МВ в России доказывает целесообразность применения как молекулярных, так и биохимических методов ПД.

Разработан оптимальный алгоритм ПД МВ в семьях высокого риска. Согласно данному алгоритму, в каждой семье проводятся молекулярные исследования для определения информативности, т.е. пригодности семьи для молекулярной диагностики.

На 1-м этапе отрабатываются варианты наиболее простой и надежной прямой молекулярной диагностики (идентификация мутаций). Достоверность молекулярной диагностики МВ прямым методом, т.е. путем идентификации мутаций в самом гене *CFTR*, очень высока и приближается к абсолютной. Несмотря на такую точность, учитывая все многообразие возможных изменений в геноме при созревании гамет (кроссинговер) и на начальных стадиях эмбриогенеза (мутагенный эффект), более оправданной является точность ответа около 99,9%.

На 2-м этапе (при наличии больного ребенка и отсутствии идентифицируемых мутаций) тестируются варианты косвенной диагностики (анализ внутригенных ДНК-маркеров: IVS1CA, IVS6aGATT, IVS8CA, IVS17bCA, IVS17bTA и сцепленных с геном *CFTR* ДНК-маркеров: XV-2c, KM19, CS7, J3.11, W30). Следует учитывать, что при использовании внегенных полиморфных сайтов вероятность ошибки диагностики будет прямо пропорциональна их расстоянию (и, соответственно, частоте кроссинговера) от гена *CFTR*. Точность непрямого диагностики достаточно высока, т.к. величина внутригенного кроссинговера, как правило, не превышает 0,1%, а частота кроссинговера между локусом гена *CFTR* и локусами используемых внегенных ДНК-маркеров – менее 1%. Принципиально важно проанализировать в семье высокого риска достаточное количество полиморфных сайтов для точного определения, с каким конкретным аллелем наследуется мутантный ген. Оптимальным является подбор двух-трех информативных для семьи ДНК-маркеров. При использовании внегенных маркеров предпочтительно анализировать маркеры, фланкирующие локус гена. Точность ответа при косвенной диагностике варьируется от 99 до 99,9% в зависимости от использованного ДНК-маркера.

И, наконец, на 3-м этапе (если семья полностью неинформативна для ДНК-диагностики) проводится биохимическая диагностика по активности ферментов – двух пептидаз (гамма-глутамилтранспептидазы и аминопептидазы), а также кишечной формы щелочной фосфатазы в амниотической жидкости. В РФ применяется в Санкт-Петербурге.

Все вышесказанное позволяет утверждать, что проблема ПД МВ в России решена, разработана оптимальная стратегия проведения ПД с применением комплексного подхода и всего спектра молекулярных и биохимических методов, позволяющих провести диагностику на любой стадии внутриутробного развития [38, 49, 50]. Однако требуется информационная и разъяснительная работа с семьями больных для определения носителей мутаций и их своевременного обращения для проведения ПД.

3.11. Преимплантационная диагностика

Преимплантационная диагностика – новое направление медицинской генетики, возникшее в 90-х гг. XX века благодаря развитию вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) и методов молекулярной цитогенетики и молекулярной генетики для анализа генома единичных клеток. Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), в том числе и МВ, может стать предпочтительным выбором при планировании семьи для пар, стремящихся избежать повторного рождения ребенка, пораженного наследственной патологией.

В настоящее время наиболее часто используемый подход для ПГД включает биопсию одного бластомера у трехдневного эмбриона, находящегося на стадии 6-10 клеток, полученного методом ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). Бластомеры анализируют, и здоровые эмбрионы переносят в матку. Такой подход к диагностике снимает проблему медицинского прерывания беременности, возникающую при обнаружении поражения плода, выявленного при проведении ПД в I или II триместре беременности. Но процедура, проводимая на столь ранних сроках развития, может быть травматична для эмбриона, снижая его жизненный потенциал. Поэтому наблюдается тенденция к проведению биопсии трофэктодермы на стадии 5-6-дневной бластоцисты. Однако проведение биопсии бластоцисты – более сложная процедура, чем биопсия бластомера, и к настоящему времени немногие центры изменили свой протокол [51].

По данным Европейского совета по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), МВ – одно из наиболее частых показаний для проведения ПГД в мире, оно составляет почти 10% от всех показаний для моногенных заболеваний [51]. Наилучшие практические методические рекомендации для ПГД, включающие описание инфраструктуры, оборудования, материалов, молекулярных процедур, установлены и обновляются Консорциумом ESHRE [52]. В России ПГД сосредоточена в нескольких центрах вспомогательных репродуктивных технологий в Москве и Санкт-Петербурге [50].

Приложения

1. Критерии направления пациентов на молекулярно-генетическое тестирование:

- Новорожденные с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом.
- Люди с пограничными значениями потовой пробы (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза». (Потовая проба)).
- Пациенты с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ.
- *CFTR*-связанные заболевания (панкреатит, бесплодие у мужчин).
- Родственники больных МВ (для определения статуса носительства по желанию).
- Мать больного МВ (до беременности или во время беременности при наличии больного в семье);
- Плод на 10-12-й неделе при подозрении на МВ (при наличии больного МВ сибса) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании).
- Доноры для программ ЭКО.

2. Стандарты проведения молекулярно-генетических исследований при муковисцидозе

Требования к лаборатории, проводящей анализы на мутации гена *CFTR* [2, 14]:

- Лаборатория должна быть способна к выполнению тестирования ДНК с использованием высушенных проб крови, цельной крови (с ЭДТА) и мазков буккального эпителия.
- Анализ проб должен проводиться не реже 1 раза в неделю во избежание значительной задержки обработки.
- Медицинское учреждение, где расположена лаборатория, должно иметь лицензию по специальности «клиническая лабораторная диагностика».
- В региональной лаборатории в качестве стартового исследования следует применять панель для анализа ограниченного числа мутаций в гене *CFTR*, с помощью которой возможно распознать не менее 1 аномального аллеля у более чем 90% пациентов с МВ в локальной популяции.

- Если распознана лишь одна мутация, расширенный анализ ДНК (секвенирование гена и другие методы) должен быть доступен в региональной лаборатории или других лицензированных лабораториях, имеющих опыт диагностики МВ.
- Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций настоящего Консенсуса.

3. Список требований к диагностическим панелям и методам, с помощью которых проводится молекулярно-генетическое тестирование *CFTR*

В качестве стартового исследования следует применять панель для анализа ограниченного числа мутаций в гене *CFTR*, с помощью которой возможно распознать не менее одного аномального аллеля у более чем 90% пациентов с МВ в локальной популяции [2, 16].

Десять наиболее частых мутаций у российских больных, по данным МВ-регистра 2014 года, составляют 71,08% от всех мутантных аллелей, что также обеспечивает идентификацию по крайней мере, одного мутантного аллеля не менее чем у 90% пациентов с МВ (91%) в общей российской выборке.

4. Бланк генетического заключения

Комитетом по контролю качества ESHG (The European Society of Human Genetics – Европейское общество генетики человека) Quality committee [53] разработаны рекомендации по оформлению заключений диагностических генетических тестов.

Для корректной интерпретации результатов рекомендовано в направлении для генетического тестирования включать оптимальное количество клинической информации. Цель исследования должна быть четко определена (например, подтверждение диагноза, установленного другими методами, дифференциальная диагностика нескольких заболеваний, тестирование носительства, пренатальное тестирование). Этническая принадлежность/национальность индивида, родословная, составленная генетиком, и другая дополнительная информация может быть указана при необходимости. Рекомендовано на каждого неродственного пациента заполнять отдельное заключение в целях сохранения конфиденциальности. Однако в случае рецессивных заболеваний, когда для пары имеется риск рождения больного ребенка, необходимо, чтобы оба индивида были обследованы одновременно. Если члены одной семьи обследуются одновременно, вопрос о заполнении индивидуальных или общих заключений зависит от заболевания, цели обращения и т.д.

Рекомендовано, чтобы заключение генетического обследования включало следующие разделы:

1. Административный

- Название (например: Результат молекулярно-генетического исследования *CFTR*-гена)
- Название лаборатории, выполняющей исследование и заполняющей заключение, и контакты
- Дата заполнения заключения

(Следует указать номера и общее число страниц, если заключение состоит из нескольких страниц (например, 1/3))

- Ф.И.О. и полный адрес врача, направившего пациента на исследование.

2. Идентификация обследуемого индивида и образца

- Фамилия, имя, отчество (полностью)
- Дата рождения (полностью)
- Пол
- Исследуемый материал (ДНК, выделенная из..., кровь с ЭДТА, биоптат..., культивированные амниоциты, клетки ворсин хориона и т.д.)
- Состояние образца (заморожен, гемолизирован и т.д.)

3. Цели исследования

Изложение цели исследования должно включать по крайней мере три аспекта:

- наименование заболевания или маркеры, которые были протестированы (например, муковисцидоз)
- тип тестирования (например, подтверждение диагноза, определение статуса носительства, пренатальная диагностика и т.д.)
- причина назначения тестирования (например, семейная история муковисцидоза)

4. Спецификация генетического тестирования

- названия использованных методов исследования
- список протестированных мутаций, ДНК-маркеров, при секвенировании – исследованные регионы гена, референсная последовательность
- если использован коммерческий набор, его название и версия
- чувствительность метода в популяции, из которой происходит обследуемый индивид, если это возможно

5. Результат

Результат должен быть ясно представлен в однозначной форме. Если проведено несколько исследований, каждый результат следует представлять отдельно. Не следует использовать термины «положительный» и «отрицательный», так как они могут быть истолкованы неоднозначно.

Для обозначения выявленных генетических вариантов следует использовать номенклатуру и референсную последовательность, рекомендуемую HGVS (Human Genome Variation Society). Поскольку номенклатура и рекомендуемая референсная последовательность со временем меняются, необходимо использовать также традиционные обозначения мутаций, в скобках указывая их.

Если выявлено более одного патогенного генетического варианта, следует указывать фазу сцепления (если она известна).

6. Интерпретация результата

Согласно рекомендациям Комитета по контролю качества ESHGQ [53], лабораторное заключение должно содержать информацию, которая позволила бы врачам-генетикам осуществить клиническую интерпретацию результата исследования с использованием литературных ресурсов (например, описан ли обнаруженный миссенс-вариант в базах данных, к какому классу относится, известно ли его клиническое значение; в случае необходимости можно рекомендовать проведение генеалогического/семейного исследования).

Литература

1. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>
2. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008 May; 7 (3): 179-196.
3. Pettit RS. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Modifying Medications. *Ann Pharmacother.* 2012 Jul-Aug; 46 (7-8): 1065-1075.
4. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.*2000; 67 (2): 117-133.
5. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005 Nov; 26 (4): 135-153.
6. Pettit RS, Fellner C. *CFTR* Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *P&T*®. 2014 Jul; 39 (7): 500-511.
7. Griesenbach U, Alton EW. Recent advances in understanding and managing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. *F1000 Prime Rep.* 2015 May 27; 7: 64. (<http://f1000.com/prime/reports/m/7/64>).
8. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD Classification of *CFTR* mutation classes *Lancet Respir Med.* 2016 Aug; 4 (8): e37-8.
9. De Boek K, Amaral MD Progress in therapies for cystic fibrosis *lancet Respir Med.* 2016 Aug; 4 (8): 662-74.
10. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Sep; 41 (3): 273-285.
11. Ahmed N, Corey M, Forstner G et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut.* 2003 Aug; 52 (8): 1159-1164.
12. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Jan; 31 (1): 1-12.
13. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Sep; 34 (3): 232-236.
14. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014 May; 13 Suppl. 1: S23-42.

15. <http://www.cftr2.org>

16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May; 17 (5): 405-424.
17. Wallis Y, Payne S, McAnulty C, et al. Practice Guideline for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. Available at <https://www.acgs.uk.com>
18. Clinical Genomics. A Guide to Clinical Next Generation Sequencing. Edited by S. Kulkarni, J. Pfeifer. Elsevier Inc., Academic Press, London, UK, 2015, p. 470. ISBN: 978-0-12-404748-8.
19. Quintáns B, Ordóñez-Ugalde A, Cacheiro P, et al. Carracedo, A., Sobrido, M.J. Medical genomics: The intricate path from genetic variant identification to clinical interpretation. *Appl Transl Genom.* 2014 Jun 16; 3 (3): 60-67.
20. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005 Mar; 4 (1): 7-26.
21. Farrell P M, Rosenstein B J, White T B, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008 Aug; 153 (2): S4-S14.
22. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani CJ, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006 Jul; 61 (7): 627-635.
23. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K et al. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun; 10 Suppl 2: S86-102.
24. Munck A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2015 Nov; 14 (6): 706-713.
25. Ooi CY, Castellani C, Keenan K et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics.* 2015 Jun; 135 (6): e1377-85.
26. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001. *J Cyst Fibros.* 2002 Mar; 1 (1): 5-8.
27. LaRusch J, Jung J, General IJ, et al. Mechanisms of *CFTR* functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet.* 2014 Jul 17; 10 (7): e1004376.
28. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut.* 2003 May; 52 Suppl 2: ii31-41.
29. Pettit RS, Fellner C. *CFTR* Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *P T.* 2014 Jul; 39 (7): 500-511.
30. Кондратьева ЕИ. Инновационные методы терапии муковисцидоза. *Врач.* 2016, №2: 77-81.
31. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med.* 2004 May; 10 (5): 487-493.
32. Sheridan MB, Fong P, Groman JD, et al. Mutations in the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005 Nov 15; 14 (22): 3493-3498.
33. Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl Clin Genet.* 2014 Jul 10; 7: 133-146.
34. Красовский СА, Каширская НЮ, Черняк АВ и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014 г.). *Пульмонология.* 2016; 26 (2): 133-151.
35. Степанова АА, Аbruкова АВ, Саваскина ЕН, Поляков АВ. Мутация р.Е92К – основная причина муковисцидоза у чувашей. *Генетика.* 2012; 48 (7): 863-871.
36. Bobadilla JL, Macek M, Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of *CFTR* mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002 Jun; 19 (6): 575-606.
37. Петрова НВ, Тимковская ЕЕ, Васильева ТА и др. Особенности спектра мутаций в гене *CFTR* у больных муковисцидозом из Карачаево-Черкесии. *Медицинская генетика.* 2015; 14 (7): 32-36.
38. Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2002. 256 с. ISBN 5-89720-043-2.
39. Одиноква ОН. Расширенный поиск мутаций гена *CFTR* в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона. Сборник тезисов VII Ежегодной Северо-Западной с международным участием научно-практической конференции по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза» (Санкт-Петербург, 27-28 мая 2016). 2016. С. 9-13.

40. Castellani C, Benetazzo MG, Tamanini A et al. Analysis of entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in neonatal hypertrypsinemia with normal sweat test. *J Med Genet.* 2001 Mar; 38 (3): 202-205.
41. Петрова НВ, Васильева ТА, Тимковская ЕЕ и др. Анализ редких мутантных аллелей гена *CFTR* у российских больных. Сборник тезисов XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее» (Москва, 24-25 мая 2013 г.). 2013. С. 66, 67.
42. Корягина ГФ, Викторова ТВ, Байкова ГВ, Хуснутдинова ЭК. Анализ спектра мутаций и полиморфных локусов гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в Башкортостане. *Генетика.* 2002; 38 (9): 1270-1275.
43. Рукавичкин ДВ. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края: Дис. ... канд. мед. наук: 03.00.15. Краснодар, 2007. 27 с.
44. Verlingue, N.I. Kapranov, B. Mercier et al. Complete screening of the coding sequence of the *CFTR* gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. *Hum Mutat.* 1995; 5 (3): 205-209.
45. Одинокова ОН. Молекулярная диагностика муковисцидоза в Сибирском регионе: поиск мутаций гена *CFTR*: Сборник статей и тезисов X Юбилейного Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2011. С. 60.
46. Степанова АА, Красовский СА, Поляков АВ. Информативность поиска 19 частых мутаций в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом и расчетная частота заболевания в Российской популяции. *Генетика.* 2015; 52 (2): 231-241.
47. Simakova T, Bragin A, Zaytseva M, et al. NGS-based assay for frequent newborn inherited diseases: from development to implementation. Doi: <http://dx.doi.org/10.1101/050419>
48. Павлов АЕ, Апалько СВ, Воробьев ЕВ. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза в формате микрочипа. *Лаборатория.* 2012; (4):16-19.
49. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. Под ред. акад. РАМН, проф. ЭК Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. ВС Баранова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 416 С. ISBN 5-98322-345.
50. <http://meduniver.com>
51. Girardet A, Viart V, Plaza S, et al. The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward an international consensus. *Eur J Hum Genet.* 2016 Apr 24 (4): 469-478.
52. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod.* 2011 Jan; 26 (1): 33-40.
53. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. ESHG Quality committee. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet.* 2014; Feb 22 (2): 160-170.

4. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе

Введение

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей (НДП) – ключевой признак у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры НДП в различных возрастных группах детей, больных МВ, исследователями разных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Показано [1, 2], что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. При анализе данных микробиологических исследований установлено, что условно-патогенные микроорганизмы выделяются у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% – в возрасте 1-4 лет, у 93,8% – в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-18 лет – у 100% детей. Это свидетельствует о том, что колонизация легких больных МВ микроорганизмами начинается фактически с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. При этом если в группе детей до 1 года *S. aureus* выявляется только у 28,6%, а *P. aeruginosa* – у 19%, то в возрасте 5-7 лет золотистый стафилококк обнаружен у 87,5%, а *P. aeruginosa* – у 31,2%. Таким образом, в возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных МВ НДП еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1-4 лет НДП обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8-18 годам – у 100% больных. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25% детей уже в возрасте 1-4 лет, в возрасте 5-7 лет – у 50% больных, в возрасте 8-14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных МВ [3, 4].

В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы – неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО) – *Burkholderia cepacia complex* (Всс), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*. При этом каждый патоген способен вызвать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению легочной функции, ухудшению клинического статуса.

Согласно международным рекомендациям, о хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, может свидетельствовать идентификация патогена в течение двух и более раз за последние 6 месяцев. Аналогичными критериями можно руководствоваться при выявлении у больного в монокультуре *S. aureus* и Всс, а также смешанной инфекции. С практической точки зрения приемлемыми являются и критерии, предложенные Lee et al. в 2003 г. [39], согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция.

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом [8, 9] эти показатели в 2 раза ниже: в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов, и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. По данным российских авторов [3, 4], наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa* + Всс (9,1%). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидного и немukoидного фенотипов. В составе ассоциаций кроме *P. aeruginosa* часто выделяли других представителей НФМО – [5, 6], что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов микроорганизмов к легочной ткани. Полученные данные послужили основанием для заключения, что у больных МВ характерным проявлением инфекционных осложнений является смешанная инфекция и что Всс является типичным представителем госпитальной микрофлоры [3, 7].

Таким образом, при анализе микрофлоры больных МВ можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Особенностью бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Bcc*, *Achromobacter* spp. является устойчивость ко многим антибиотикам.

4.1. Микробиологические свойства основных возбудителей хронической респираторной инфекции при муковисцидозе

Микроорганизмы, инфицирующие больного МВ, определяют лечение, качество жизни, перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет существенное значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками в целях элиминации бактериальных патогенов и организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики распространения патогенных микроорганизмов среди больных МВ. Ниже приведены основные микробиологические характеристики доминирующих возбудителей хронической респираторной инфекции и представлен алгоритм ее микробиологической диагностики.

Staphylococcus aureus

В настоящее время род *Staphylococcus*, относящийся к семейству *Micrococcus*, включает 45 видов [8]. Вид *S. aureus* – золотистый стафилококк – является одним из значимых патогенов для пациентов с МВ. Он вызывает хроническую инфекцию легких, приобретаемую в обществе и во время лечения в госпитальных условиях [9].

Бактерии *S. aureus* представляют собой грамположительные неподвижные кокки, при микроскопии располагающиеся в виде характерных скоплений – гроздей. Стафилококки не образуют спор, но могут образовывать капсулы. У больных МВ могут выделяться 3 морфологических типа колоний – мукоидные, немуконидные и с SCV (small-colony variants)-фенотипом [9]. SCV-фенотип представляет собой мелкие, без гемолиза и пигмента, медленно растущие колонии на 5% кровяной и шоколадной плотных агаризованных средах.

Особое значение для больных МВ имеют метициллин-устойчивые стафилококки (MRSA), которые обладают устойчивостью ко многим антибиотикам. MRSA обнаруживаются во многих больницах большинства стран мира. MRSA распространяются от человека к человеку, обычно с рук медперсонала [23]. Однако могут встречаться и другие механизмы передачи, например воздушно-капельный. Некоторые штаммы являются чрезвычайно трансмиссивными, распространяясь внутри палат, между палатами и из больницы в больницу [23].

Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы

Среди возбудителей хронической инфекции легких у больных МВ значимое место занимают НФМО, общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [10]. НФМО, наиболее часто вызывающие инфекции, принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены на оксидазоположительные – роды *Pseudomonas* (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia*, *Moraxella*, *Chryseobacterium* – и оксидазоотрицательные – роды *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Bordetella* (кроме *B. pertussis*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzi*) [11-13].

Большинство из упомянутых выше родов и видов НФМО обладают высокой степенью фенотипического и генотипического родства с бактериями рода *Pseudomonas*, и многие из них еще в 90-х гг. прошлого века относились к данному роду. Все эти микроорганизмы могут быть выделены из окружающей среды, однако клинической значимостью характеризуются только отдельные виды некоторых родов.

Pseudomonas aeruginosa

Первоначальная классификация рода *Pseudomonas*, состоящего из пяти соответствующих rRNA-групп, подверглась радикальному пересмотру, закончившемуся изменением классификации мно-

гих видов рода *Pseudomonas* и объединением в отдельные роды. Эти роды включают *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Comamonas*, *Shewanella*, *Ralstonia*, *Methylobacterium*, *Sphingomonas*, *Acidovorax* и *Brevundimonas*. Род *Pseudomonas* (*sensu stricto*) включает соответствующую rRNA-группу 1 и объединяет 11 видов: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzihabitans*.

Псевдомонады являются аэробными неспорообразующими грамотрицательными палочками, которые могут быть прямыми или слегка изогнутыми. Они имеют от 1,5 до 5 мкм в длину и от 0,5 до 1,0 мкм в ширину и обладают строгим дыхательным метаболизмом с использованием кислорода как конечного акцептора электронов. Некоторые изоляты могут расти в анаэробных условиях с использованием нитратов или аргинина в качестве конечных акцепторов электронов. Псевдомонады подвижны благодаря присутствию одной или более полярных флагелл. Клинические изоляты являются оксидазоположительными (за исключением *P. luteola*, *P. oryzihabitans*) и каталазоположительными, а также растут на агаре МакКонки как лактозонегативные колонии [12].

Псевдомонады широко распространены в природе с преимущественным обитанием в окружающей среде, связанной с водой. Они обнаружены в воде, почве, на растениях, включая овощи и фрукты. Ввиду способности выживать в водной среде эти микроорганизмы, особенно *P. aeruginosa*, стали одной из основных проблем в качестве возбудителей госпитальных инфекций [12]. Бактерии *P. aeruginosa* являются ведущей причиной нозокомиальных инфекций дыхательного тракта. Особое значение имеют для больных МВ. Основную роль в патогенезе инфекции легких у больных МВ играют мукоидный фенотип *P. aeruginosa* и воспалительные реакции больного [1, 9, 14].

Бактерии *Burkholderia cepacia complex* (Bcc)

Бактерии Bcc – это группа грамотрицательных, неспорообразующих бактерий. В мазках, окрашенных по Граму, эти микроорганизмы представляют собой полиморфные прямые грамотрицательные палочки размером 0,5-1,0 x 1,5-5 мкм. После культивирования на 5% кровяном агаре при t = 30 °C в течение 48 ч бактерии Bcc образуют серые гладкие колонии с ровными краями размером 1-2 мм с резким характерным запахом гнили. При наличии пигмента колонии могут быть окрашены в желтый цвет различной интенсивности. Вокруг колоний могут образовываться зоны гемолиза. На средах Эндо и МакКонки колонии Bcc размером 1 мм окрашены в светло-розовый цвет (лактозонегативные).

В настоящее время вид *B. cepacia sensu lato* включает 20 близкородственных геномоваров.

Таблица 1. Представители *Burkholderia cepacia complex*

Современное наименование	Геномовар	Год (впервые выделен)
<i>B. cepacia sensu lato</i>		1992
<i>B. cepacia sensu stricto</i>	I	1992
<i>B. multivorans</i>	II	1997
<i>B. cenocepacia</i>	III	2003
<i>B. stabilis</i>	IV	2000
<i>B. vietnamiensis</i>	V	1995
<i>B. dolosa</i>	VI	2003
<i>B. ambifari</i>	VII	2001
<i>B. anthina</i>	VIII	2002
<i>B. pyrrocinia</i>	IX	1997
<i>B. ubonensis</i>	X	2008
<i>B. latens</i>	XI	2008

<i>B. diffusa</i>	XII	2008
<i>B. arboris</i>	XIII	2008
<i>B. seminalis</i>	XIV	2008
<i>B. metallica</i>	XV	2008
<i>B. contaminans</i>	XVI	2008
<i>B. lata</i>	XVII	2008
<i>B. pseudomultivorans</i>	XVIII	2014
<i>B. stagnalis</i>	XIX	2015
<i>B. territorii</i>	XX	2015

Все геномвары могут выделяться от больных МВ, однако преобладающим является геномвар III – *B. ceposepacia*, обнаруженный в 70% случаев инфекции, вызванной Всс, в Англии, Бельгии, США, Канаде [15].

В России от больных МВ, а также при исследовании образцов от больных с пневмонией в отделениях интенсивной терапии различных клиник города Москвы также были выявлены бактерии Всс, преимущественно принадлежащие к геномвару IIIA – *B. ceposepacia* [14, 16].

Клиническое значение бактерий Всс и патогенез вызванной ими инфекции

О колонизации легких Всс у больных МВ впервые сообщено в начале 1970-х гг. [38]. Приблизительно у 20% больных, колонизированных Всс, возникал так называемый «сепация-синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением СОЭ и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу. Было высказано предположение, что появление Всс является основной причиной неблагоприятного исхода у больных МВ. В настоящее время установлено, что Всс представляет особую опасность для больных МВ. Хроническая микробная колонизация дыхательных путей ведет к развитию легочной инфекции – основной причины прогрессирования бронхолегочного процесса и смертности у больных МВ. Установлено, что особенностью инфекции при МВ является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4% случаев. Особенностью персистенции штаммов Всс является тяжелое течение в виде смешанной инфекции в ассоциации с бактериями *P. aeruginosa*. Бактерии Всс, способные персистировать у больных МВ, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам. Доказана длительная (до 1 года 5 мес) персистенция штаммов Всс, выделенных от одного больного, с помощью мониторинга микрофлоры НДП. Штаммы Всс, колонизируя НДП больных МВ, способны длительно персистировать и передаваться от пациента к пациенту [3, 17, 18].

Другие, более редко встречающиеся возбудители хронической респираторной инфекции – *Achromobacter xylosoxidans* и *Achromobacter ruhlandii*

Род *Achromobacter* в настоящее время включает 15 видов и 7 генетических групп.

A. xylosoxidans, *A. ruhlandii* – оппортунистические патогены, оксидазо- и каталазоположительные грамотрицательные ферментирующие микроорганизмы. Обладают природной резистентностью ко многим антибиотикам.

В последнее время хроническая инфекция, вызванная *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, у больных МВ встречается часто. Согласно полученным данным, третьим по частоте встречаемости из НФМО является *Achromobacter xylosoxidans*. Он и *Achromobacter ruhlandii* при исследовании образцов от больных детей за 2012-2013 гг. выделялись в 9% случаев [14].

Под *Acinetobacter*

Номенклатура видов *Acinetobacter* находится в процессе развития. В настоящее время получили наименование 7 видов. Для рутинных клинических целей в номенклатуре достигнут компромисс, и организмы обозначаются как комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. Большинство клини-

ческих лабораторий могут дифференцировать биовар *anitratus* от биовара *lwoffii* на основе окисления глюкозы (*anitratus*) или неокисления последней (*lwoffii*).

Подобно *P. aeruginosa*, бактерии рода *Acinetobacter* распространены в окружающей среде. У 25% здорового населения этим микроорганизмом колонизированы кожные покровы, а у 7% колонизирована глотка.

Виды *Acinetobacter* чаще всего вызывают внутрибольничную пневмонию. В больничном учреждении факторами риска для возникновения внутрибольничной пневмонии являются интубация, лечение антибиотиками, пребывание в палатах интенсивной терапии. Описан ряд инфекций, связанных с использованием медицинских приборов, например нозокомиальные менингиты. Чаще всего пневмонии как внутрибольничные инфекции возникали у больных раком и с травмами, а у ожоговых больных возникала раневая инфекция [10].

Stenotrophomonas maltophilia

Этот микроорганизм, ранее обозначавшийся как *Pseudomonas maltophilia* (до 1988 г.), позднее – *Xanthomonas maltophilia* (1995-1997 гг.), является распространенным комменсалом, легко выделяемым из воды, почвы и сточных вод. Значимость этого микроорганизма при выделении не всегда ясна и может зависеть от наличия факторов риска. Так, в одном исследовании, проведенном в общем госпитале в 1979 г., показано, что только 6 (4,6%) из 128 изолятов оказались клинически значимыми, то есть вызывали внутрибольничную инфекцию (ВБИ). С другой стороны, исследования в онкологическом центре показали, что ВБИ вызывали 114 (48%) из 237 изолятов. *S. maltophilia* наиболее часто связана с пневмонией, особенно у больных с МВ, но может также вызывать широкий круг других ВБИ. Наибольшее число инфекций встречается в больничных учреждениях, где факторы риска включают злокачественные опухоли, использование центральных венозных катетеров и лечение антибиотиками. В исследовании 91 случая бактериемий, вызванных *S. maltophilia*, у 78% больных были злокачественные опухоли, а источником инфекции был центральный венозный катетер. Показатель смертности от ВБИ в данном исследовании составил 38%.

Недавно описано несколько необычных проявлений инфекции, вызванной *S. maltophilia*. Так, в сообщении о 114 инфекциях из онкологического центра говорится, что у 17 больных наблюдали инфекции слизистой оболочки и кожных покровов и/или инфекции мягкой ткани, 6 имели метастатические целлюлиты, представлявшие собой кожные узлы с окружающими целлюлитами, и один – повреждение в виде гангренозной эктимы.

Каждый из рассматриваемых НФМО способен вызывать развитие хронической пневмонии у больных с МВ, исход которой, как правило, неблагоприятен для больного [10].

Микобактерии, не принадлежащие к виду *Mycobacterium tuberculosis*

В последние годы возросло количество случаев инфицирования больных МВ микобактериями, не относящимися к виду *M. tuberculosis* (*Nontuberculous mycobacteria* (NTM)). Из мокроты пациентов выделяли *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* [19]. Среди пациентов с муковисцидозом в США бактерии NTM идентифицировали в 12,5% случаев, причем наиболее часто выделяли *Mycobacterium avium complex* (MAC). На втором месте по частоте высева были *Mycobacterium abscessus* [20]. Особенностью культивирования микобактерий является длительный период роста на питательной среде Левенштейна-Йенсена. Кроме того, у больных МВ образцы мокроты контаминированы *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами. Рекомендуется обрабатывать образцы мокроты от больных МВ для устранения контаминации перед посевом 0,25% N-ацетил-L-цистеином и 1% гидроксидом натрия (NALC-NaOH), а затем добавлять 5% oxalic acid (ОХА). Особое значение для идентификации и типирования этих микроорганизмов имеют молекулярно-генетические методы (ПЦР, мультилокусное секвенирование, секвенирование генома). Для точной постановки диагноза необходимы выделение культуры микобактерий и дальнейшее генетическое типирование [21].

Анаэробные микроорганизмы

Использование анаэробных культуральных методик указывает на обнаружение в дыхательных путях больных МВ большого числа анаэробов [14, 22]. В исследовании Tunney и соавт. анаэробные бактерии, прежде всего *Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium* и *Actinomyces*, были изолированы в 64% образцов мокроты у пациентов с МВ. Колонизация *P. aeruginosa* достоверно повышает вероятность присутствия анаэробов в мокроте. Сходные анаэробные штаммы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у детей с МВ. В двух исследованиях показано, что микроорганизмы из рода *Prevotella* особенно часто встречаются у больных МВ [22]. Более того, высказывается предположение об их провоспалительном действии, что подтверждается резким увеличением концентрации данных микроорганизмов в период обострения. Тем не менее точно определить клиническое значение этих бактерий на сегодня не представляется возможным.

4.2. Алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции

Идентификация возбудителей хронической респираторной инфекции является важнейшим звеном в прогнозе для жизни больного МВ. В связи с этим в настоящее время в лабораторной диагностике используются современные микробиологические, молекулярно-генетические и молекулярно-биологические методы.

Правильная микробиологическая диагностика мокроты больных МВ затруднительна, так как микробная флора дыхательных путей у таких больных представлена часто ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства, например ауксотрофные *P. aeruginosa* и SCV (small colony variants – фенотип мелких колоний) *S. aureus*. Разработанный алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции включает несколько этапов, позволяющих рационально и максимально достоверно провести диагностику смешанной хронической инфекции легких.

Материалом при исследовании НДП у больных МВ являются мокрота при кашле, мазок из зева после кашля, ларингеальный или назофарингеальный аспират, индуцированная гипертоническим раствором мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, материал щеточной биопсии при бронхоскопии. По данным Equi et al., чувствительность и специфичность результатов посевов мазка из зева после кашля по сравнению с результатами посевов спонтанной мокроты составляют 34 и 100% соответственно. Чувствительность показывает процент положительного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с положительным результатом, полученным при посеве мокроты. Специфичность показывает процент отрицательного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с отрицательным результатом, полученным при посеве мокроты [14]. Установлено, что любая задержка, в частности хранение при комнатной температуре (20-25 °С), приводит к увеличению количества быстро растущих бактерий, что может привести к угнетению роста истинных патогенов, и, наоборот, хранение в холодильнике (4 °С) может привести к гибели термофильных патогенных микроорганизмов.

Перед посевом мокроту предварительно отмывают в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида и гомогенизируют механическим (перемешивание в течение 10 мин стерильными микробиологическими бусами) или химическим (обработка дитиотреитолом) методом.

Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ассоциацией возбудителей, является неоднократное в течение 6 месяцев выделение чистой культуры микроорганизмов – так называемый «золотой стандарт». Поэтому посев мокроты осуществляют на универсальные среды – 5% кровяной и шоколадный агары с накладыванием на поверхность дисков с гентамицином и оптохином для выявления *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* и селективные среды для выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bcc*, *Candida* spp., *Enterobacteriaceae* и НФМО (ЖСА, цетримидный агар, ВКСА, Сабуро, Эндо).

Идентификацию основных возбудителей хронической инфекции проводят следующим образом:

Идентификация золотистого стафилококка

Идентификацию стафилококков проводят на селективной среде – желточно-солевом агаре (ЖСА). На основании фенотипических свойств – наличия пигмента и лецитиназной активности штаммы стафилококков относят к виду *S. aureus*. Для подтверждения принадлежности стафилококка к виду *S. aureus* также необходимо использовать тест на коагулазу. Летициназоположительные стафилококки, характеризующиеся положительным тестом на коагулазу, относят к виду *S. aureus*.

У больных МВ встречаются атипичные формы золотистого стафилококка, которые трудно выделять и идентифицировать общепринятыми методами ввиду их замедленного роста и нетипичных для стафилококков свойств. Такие атипичные формы называют штаммами с фенотипом мелких колоний (small-colony variant (SCV)). Бактерии медленно растут, в результате через 48 ч роста формируются очень маленькие, без пигмента и гемолиза колонии, имеющие fried-egg-фенотип («яичницы-глазуньи») или точечный фенотип, редко – мукоидный фенотип. SCV-стафилококки имеют также другие атипичные, не свойственные метаболически нормальным стафилококкам свойства. Могут быть лецитиназоотрицательными, слабо коагулазоположительными, характеризоваться отсутствием фермента маннитола, ауксотрофными по гемину, тимидину и менадиону и характеризоваться возможностью возврата в родительскую форму. Часто ассоциируются с персистентной инфекцией и обладают резистентностью к антибиотикам [10].

По данным Gómez-González et al., распространенность SCV *S. aureus* в клинических экзemplях составляет приблизительно 1%, а среди больных МВ – до 17%. SCV *S. aureus* может часто высеиваться от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды [11].

Лабораторная диагностика, определение чувствительности к антибиотикам атипичных форм золотистого стафилококка могут иметь существенное значение для выбора тактики антимикробной терапии стафилококковой инфекции у больных МВ.

В результате проведенных исследований было выявлено 12 штаммов SCV [14]. При этом в 6 случаях наблюдали смешанную инфекцию с *P. aeruginosa*. Четыре из выделенных штаммов были резистентными более чем к трем группам антибиотиков, у двух из которых выявлен ген *mesA*. Поэтому при выделении штаммов с SCV-фенотипом необходимо подтвердить принадлежность к виду *S. aureus* с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST) и исследовать их на антибиотикочувствительность.

При исследовании антибиотикочувствительности 208 штаммов стафилококков диско-диффузионным методом или с помощью АТВ-стрипов (BioMerieux) было показано [14], что 31 (15%) штамм устойчив к оксациллину. 15 из этих штаммов были коагулазоположительными, что позволило, учитывая также пигментообразование и лецитиназную активность, отнести их к MRSA, а остальные 16 штаммов – к метициллин-резистентным коагулазоотрицательным стафилококкам (КОС).

Для определения устойчивости стафилококков к метициллину обычно используют диско-диффузионный метод [23]. Применяют диски с оксациллином (1 мкг), так как оксациллин является наиболее стабильным антибиотиком при хранении. Идентификацию осуществляют в условиях, способствующих экспрессии устойчивости, а именно на среде Мюллера-Хинтона с добавлением 4% NaCl, инкубируя чашки Петри в течение 24 ч при 37 °С. Некоторые исследователи предлагают проводить инкубацию в течение 48 ч при 30 °С [23].

В связи с имеющейся гетерогенностью устойчивости к метициллину ряд исследователей рекомендуют проведение идентификации гена *mesA* молекулярно-генетическими методами с использованием ДНК-зондов или амплификацией гена в ПЦР.

При выявлении у стафилококков устойчивости к метициллину диско-диффузионным методом и идентификации гена *mesA* генетическими методами такие штаммы рекомендуется далее тестировать на устойчивость к ванкомицину, так как большинство VISA и гетеро-VRSA обычно устойчивы к метициллину.

Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) установил, что стафилококки, у которых рост ингибируется 4 и менее mg/ml ванкомицина, являются чувствительными,

8-16 mg/ml – умеренно устойчивыми и 32 и более mg/ml – резистентными. В соответствии с этими показателями в литературе умеренно устойчивые к ванкомицину штаммы *S. aureus* (MIC ванкомицина = 8 mg/ml) обозначают VISA, а резистентные (MIC = 32 и более mg/ml) – VRSA.

Большинство VISA-изолятов первоначально выглядят в виде смешанной популяции, состоящей из различных по морфологии и пигменту колоний. Преобладают большие, кремового цвета колонии и маленькие колонии серого цвета. Однако при тестировании различных по морфологии и цвету колоний на устойчивость к ванкомицину они демонстрируют идентичные профили антибиотикограмм и ДНК при тестировании с помощью пульс-электрофореза.

Так как способность формирования биопленок является свойством штаммов, способных вызывать хроническую инфекцию, оптимальным для полной характеристики штаммов является определение способности к формированию биопленок штаммами золотистого стафилококка. Было изучено формирование биопленок у 106 штаммов стафилококков, выделенных от больных МВ [14]. Из 106-ти изученных штаммов у 16 (16,9%) наблюдали выраженную способность к формированию биопленки, у 54 (57,2%) – умеренную, у 36 штаммов (38%) – низкую.

Таким образом, для точной идентификации видов стафилококков необходимо использовать комплекс бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических методов.

Идентификация неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (НФМО)

Идентификация *Pseudomonas aeruginosa*

Род *Pseudomonas (sensu stricto)* включает 11 видов. Для больных МВ наиболее значимым является *Pseudomonas aeruginosa*.

Типичные изоляты синегнойной палочки идентифицируют по таким свойствам, как пигментобразование, положительный тест на оксидазу, рост при 42 °С, характерный земляничный запах, рост на цетримидном агаре. При этом от больных МВ с хронической синегнойной инфекцией часто изолируют атипичные формы *P. aeruginosa*, которые трудно идентифицировать без применения молекулярно-генетических методов (ПЦР) [24].

Псевдомонады хорошо растут на стандартных лабораторных средах, таких как триптиказный соевый агар с 5% бараньей кровью или шоколадный агар. Подобная среда может быть использована для выделения микроорганизмов из клинических проб, например цереброспинальной жидкости, тканевой жидкости или жидкости после перитонеального диализа, когда наиболее вероятным является выделение смешанной флоры. Для выделения *P. aeruginosa* из образцов, содержащих смешанную флору, используются селективные среды. Агар МакКонки – наиболее часто используемая селективная среда для выделения большинства псевдомонад, включая мукоидные штаммы *P. aeruginosa* от больных МВ. Селективные среды, содержащие селективные агенты, такие как цетримид, ацетамид, нитрофурантоин и 9-хлор-9-[4-(диэтиламино)-фенил]-9,10-дигидро-10-фенилакридин гидрохлорид (С390), также могут быть использованы для изоляции *P. aeruginosa* из клинических образцов и образцов окружающей среды [14, 22].

Большинство изолятов *P. aeruginosa* легко распознаются на первичной питательной среде на основе морфологических характеристик колоний, продукции диффундирующего пигмента, а также характерного запаха культуры «земляничного мыла», или, как его характеризуют зарубежные микробиологи, запаха «винограда или зерна тако». Колонии обычно имеют плоскую поверхность и склонность к ползучему росту, неровные края и металлический блеск, который часто связан с аутолизом. Существуют и другие виды колоний, включающие гладкие, колиформные колонии, а также слизистые, карликовые и мукоидные формы. Мукоидный вариант колоний преобладает в образцах из респираторного тракта больных МВ. *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд водорастворимых пигментов. Когда пиовердин сочетается с голубым водорастворимым пигментом феназином, пиоцианин приобретает светло-зеленый цвет. Этот микроорганизм также может продуцировать один из двух водорастворимых пигментов: пиорубрин (красный) или пиомеланин (коричневый или черно-коричневый). Идентификация *P. aeruginosa* может быть подтверждена на основании положительного теста на оксидазу. Могут также встречаться беспигментные штаммы *P. aeruginosa*, очень часто это штаммы с повышен-

ным содержанием мукоида, выделенные из секрета респираторного тракта больных МВ. На практике обнаружение мукоидных штаммов, представляющих собой грамотрицательные неферментирующие глюкозу палочки, выделенные из образцов респираторного тракта больных МВ, является достаточным для идентификации такого микроорганизма, как *P. aeruginosa*. Однако если выделяется беспигментный штамм, необходимо проследить основные биохимические характеристики, включая рост при 42 °С, гидролиз ацетамида, редукцию нитратов с образованием азотсодержащего газа.

Значимым признаком для *P. aeruginosa*, как и для остальных представителей неферментирующих бактерий, является природная устойчивость ко многим антибиотикам, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва (а среди почвенных микроорганизмов известно достаточное число штаммов-продуцентов антибиотиков), а с другой – многообразием у этих представителей различных внехромосомных элементов (плазмид, бактериофагов), способных нести в составе генома детерминанты лекарственной устойчивости.

Исследование чувствительности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных МВ в Российской Федерации, с помощью тест-системы АТВ и диско-диффузионным методом показало, что 100% штаммов *P. aeruginosa* были чувствительны к колистину, 85,5% – к цефтазидиму, 82% – к меропенему, 71% штаммов – к имипенему, азлоциллину, левофлоксацину и тобрамицину, 75% штаммов – к офлоксацину и ципрофлоксацину, 97% – к пиперациллину + тазобактаму, 92% – пиперациллину [14].

82% штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к ампициллину-сульбактаму, 79% – к ко-тримоксазолу, 79% – к цефотаксиму, 62,5% – к цефтриаксону и 83% – к левомицетину.

Однако при аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности. Так, применение тобрамицина для ингаляций у больных МВ оправдано с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными и отечественными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Идентификация и дифференциация бактерий *Burkholderia cepacia complex*

Идентификация бактерий комплекса Всс является многоэтапной и единственной в практике, где необходима комбинация фенотипических и генотипических методов, т.е. использование полифазного таксономического подхода. На 1-м этапе для выделения Всс из образца осуществляют посев на селективную среду. Для выделения бактерий комплекса Всс из мокроты больных МВ наиболее оптимальным является ВССА (*Burkholderia cepacia complex selective agar*) – агар, содержащий 1% лактозы, 1% сахарозы на обогащенной основе казеина и дрожжевого экстракта с добавлением 600 ЕД/мл полимиксина В, 10 мкг/мл гентамицина и 2,5 мкг/мл ванкомицина. На этой среде растут преимущественно бактерии комплекса Всс, но наряду с ними могут расти *B. gladioli*, виды *Ralstonia* и *S. maltophilia*. После выделения бактерий на селективной среде необходимо осуществить их идентификацию с помощью молекулярно-генетических методов. Могут использоваться и другие дополнительные тесты: определение гемолитической, протеазной активности, способности образования биопленки. На современном этапе для типирования используется метод мультилокусного секвенирования и секвенирования генома [3, 14, 17, 18].

Устойчивость к антимикробным препаратам

Из анализа антибиотикограмм штаммов Всс [36], выделенных от 67 больных детей от 5 до 17 лет и от 38 взрослых больных, в процессе динамического наблюдения выявлено, что все штаммы являются мультирезистентными. Установлено, что абсолютно все штаммы резистентны к амикацину, гентамицину, тобрамицину и имипенему. К ко-тримоксазолу резистентны 88,6%, к хлорамфениколу – 58,7%, к цефепиму – 80,8%, к цефоперазону – 76,5%, к ципрофлоксацину – 85,5%, к цефтриаксону – 60,8%. Низкий процент резистентности был выявлен по отношению к меропенему и цефтазидиму – 14,1 и 17,9% соответственно, 71,8% штаммов были чувствительны к цефтазидиму, 56,4% – к меропенему, 90,9% штаммов Всс

были чувствительны к комбинированному антибиотику пиперациллину-тазобактаму. При исследовании чувствительности к антимикробным препаратам также установлено, что все штаммы полирезистентны к 5 антибиотикам: имипенему, ко-тримоксазолу, тобрамицину, гентамицину и амикацину, что может свидетельствовать об их госпитальном происхождении. Таким образом, можно сделать заключение, что в процессе лечения штаммы приобретают устойчивость к антимикробным препаратам, что делает возможным длительную персистенцию микроорганизма и препятствует эрадикации возбудителя. Надо отметить, что данные антибиотикограмм, полученные в результате исследования *in vitro*, могут не отражать «истинной» чувствительности возбудителя в условиях *in vivo*. Тест определения антибиотикочувствительности может зависеть как от свойств самого возбудителя, в т.ч. и от способности образовывать биопленку, так и от условий его культивирования. Зарубежными авторами [37] было показано, что при исследовании 101 образца мокроты из каждого образца было выделено по 4 морфотипа колоний одного генотипа *P. aeruginosa*. Среди одного морфотипа практически каждая колония имела антибиотикограмму, отличную от других колоний одного морфотипа. 48 колоний *P. aeruginosa*, выделенных из одного образца мокроты, имели различные антибиотикограммы. Однако приведенные выше данные не отрицают, а подтверждают необходимость постоянного мониторинга антибиотикочувствительности штаммов микроорганизмов у больных МВ. Точная идентификация НФМО от больных МВ является наиболее сложной задачей. Очень часто нетипичные по фенотипическим свойствам микроорганизмы ошибочно могут диагностироваться как другие виды микроорганизмов. Ложная идентификация *P. aeruginosa* или Всс может иметь нежелательные последствия, ведущие к выбору неправильной терапии и изоляции пациентов. Например, в проведенном исследовании [14] два штамма атипичной *P. aeruginosa* и два штамма *A. xylosoxidans* были неправильно идентифицированы API 20NE как Всс, 12 штаммов Всс биохимическими тестами (LaChema) были неправильно идентифицированы как другие НФМО. Около 3,4% штаммов биохимическими тестами не удалось идентифицировать вообще. Для окончательной точной идентификации были использованы молекулярно-генетические методы. Kiska et al. показали в своей работе, что точность идентификации НФМО четырьмя различными коммерческими тест-системами составляет 57-80%, а точность идентификации Всс – 43-86%. При этом все тесты идентифицировали НФМО, не являющиеся Всс, как Всс [25].

В связи с этим методы, основанные на ПЦР, в частности ПЦР-real-time, могут быть незаменимыми в сложных ситуациях.

Для точной идентификации Всс необходимо соблюдать следующую схему:

- посев мокроты на 5% кровяной агар, ВССА с дальнейшим выделением чистой культуры;
- исследование чистой культуры молекулярно-генетическими методами: ПЦР на *recA*-ген [16];
- исследование мокроты молекулярно-генетическими методами [26];
- в настоящее время могут использоваться MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption-Ionization Time of Flight), масс-спектрометрия.

Идентификация *Achromobacter* spp.

Очень часто *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii* ложно диагностируют как Всс в связи с фенотипическим сходством с Всс при культивировании на 5% кровяном агаре и ростом на ВССА – селективной для Всс среде. Для подтверждения принадлежности бактерии к виду *A. xylosoxidans* необходимо использовать тест-системы API 20 NE (BioMerieux) и ПЦР для выявления локуса в 16S рДНК со специфическими праймерами AX-F1 и AX-B1 [14, 27].

Идентификация анаэробной инфекции

В результате процессов в легких при МВ, приводящих к нарушению мукоцилиарного очищения, нарушается газообмен в легких и могут создаваться анаэробные условия, что способствует возникновению анаэробной инфекции. Исследования показали [14], что причиной легочной инфекции могут быть также анаэробные микроорганизмы. У 2 детей классические бактериологические методы не позволили идентифицировать возбудителя легочной инфекции. При исследовании мокроты с помощью ПЦР-real-time были выявлены анаэробные микроорганизмы. Для выращивания и идентификации анаэробов необходимы специальные анаэробные условия (анаэроостат). При отсутствии анаэроостата методом выбора является ПЦР-real-time, используя которую идентификация анаэробов возможна непосредственно в мокроте.

4.3. Эпидемиология хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом

Источник инфекции

Около 40% здоровых людей являются носителями *S. aureus* на передней поверхности носовых ходов и на коже. В связи с этим важным источником хронической инфекции, вызванной золотистым стафилококком, могут быть здоровые лица, включая медперсонал, членов семей больных МВ, и лица, с которыми общается больной МВ. Источником инфекции может быть также воздух медицинских палат, жилых комнат, в которых может циркулировать *S. aureus*. Особую опасность представляют метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка (MRSA), которые свидетельствуют, с одной стороны, о приобретении больными таких штаммов, вероятнее всего, в больнице, а с другой – о проблеме выбора антимикробных препаратов для лечения хронической инфекции, так как MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам [28]. Сообщается о возможности передачи MRSA пациентам с МВ от лиц без МВ (например, медперсонала, родственников) или других пациентов с МВ. По данным российских исследователей [14], среди штаммов *S. aureus*, выделенных из мокроты больных с МВ, доля MRSA составляет около 20%. Предварительные результаты молекулярно-генетического типирования свидетельствуют о том, что определенная часть штаммов MRSA являются внутрибольничными штаммами, тогда как другие, вероятно, имеют внегоспитальное происхождение. Инфицирование внутрибольничными штаммами свидетельствует о том, что госпитализация, хирургические вмешательства, использование катетеров могут быть факторами риска развития хронической респираторной инфекции у больных МВ.

P. aeruginosa также присутствует на коже 10-20% здоровых носителей, которые могут быть источником хронической инфекции у больных МВ, вызванной данным микроорганизмом [29-31]. Однако не исключается и возможность заражения больного в результате контактов с растениями и плодами, которые могут быть колонизированы синегнойной палочкой. Загрязненные водные источники, сточная система стационаров (раковины, туалеты, душевые), медицинские устройства, содержащие воду, могут быть резервуарами *P. aeruginosa* и приводить к инфицированию легких больных МВ. Установленная в некоторых исследованиях идентичность штаммов в водопроводной воде и у больных подтверждает возможность передачи бактерий из водопровода пациентам и наоборот. В стационарах не исключается роль рук медицинского персонала, а также воздуха палат в колонизации легких больных МВ [32-35]. Таким образом, инфицирование *P. aeruginosa* происходит как прямым, так и непрямым контактным и воздушно-капельным путем. Госпитализация, контакты с больными МВ, инфицированными *P. aeruginosa*, медицинское оборудование, контаминированное *P. aeruginosa*, создают возможности для инфицирования больных МВ. В воде, как и во многих растворах, применяемых в медицине, *P. aeruginosa* может сохраняться до 1 года при комнатной температуре. Вода в бассейнах, загрязненная возбудителем, является идеальной средой для размножения *P. aeruginosa* и быть источником для заражения. При молекулярно-генетическом типировании *P. aeruginosa* выявлены как достаточно значительные идентичные геногруппы, так и отдельные генотипы штаммов *P. aeruginosa*, что свидетельствует о разнообразии источников заражения больных, в т.ч. в госпитальных условиях.

Бактерии Всс, насчитывающие в настоящее время 20 видов, обитают в почве и растениях. Они вызывают заболевание – гниль у лука. Их распространение во внешней среде, связанной с обитанием человека, остается недостаточно изученным. Бактерии Всс иногда выявляют в клиниках у больных с раневой инфекцией, но определенную тропность они имеют у больных МВ и выделяются от больных с хронической инфекцией в 3-5% случаев, а в нашей стране чаще, и у госпитализированных больных в 55% случаев. По результатам многолетних исследований в отделении педиатрии РДКБ можно полагать, что передача *B. cepacia* complex в стационаре осуществляется от пациента к пациенту и что хроническая инфекция, вызванная данным возбудителем, является типичной внутрибольничной инфекцией в связи с тем, что в стационаре постоянно выявляется один генотип и прослеживается клональность штамма *B. cepacia* – геномодель 3А [4, 17, 18].

В целом выявление источников, путей передачи и резервуаров инфекции представляет собой трудную задачу, так как требует проведения постоянного мониторинга, требующего высокой квалификации микробиологов, эпидемиологов и лечащих врачей. Однако наиболее вероятными источниками инфекции являются пациенты с хронической инфекцией, особенно смешанной, вызванной несколькими видами микрорганов (перекрестная инфекция), контакты больных МВ со здоровыми носителями *S. aureus*, *P. aeruginosa*, и здесь наиболее значимыми и опасными являются носители среди медперсонала и родственники, с которыми постоянно контактируют больные, а также воздух и предметы окружающей среды, которые могут быть обсеменены микроорганизмами постоянно или временно. Вероятность передачи инфекции повышается во время пребывания больного в стационаре, где находятся другие пациенты с хронической инфекцией, в связи с этим оптимальным является лечение таких больных в индивидуальных палатах.

Литература

- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Семькин С.Ю., Аветисян Л.Р., Каширская Н.Ю., Пивкина Н.В., Данилина Г.А., Батов А.Б., Бусуек Г.П. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. ЖМЭИ. 2010; 1: 15-20.
- Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. Clin. Microbiol. Rev. 2011; 24: S.1-70.
- Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia complex* у больных муковисцидозом. ЖМЭИ. 2012; 4: 93-98.
- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Семькин С.Ю., Аветисян Л.Р., Каширская Н.Ю., Пивкина Н.В., Данилина Г.А., Батов А.Б., Бусуек Г.П. Особенности микрофлоры нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом: Сборник «Муковисцидоз в России (20 лет Российскому центру муковисцидоза)». Материалы X Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2011: 64-71.
- Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr. Pulmonol 1998; 25: 304-308.
- Liu L, Coenye T, Burns JL, Whitby PW, Stull TL, LiPuma JJ. Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (Alcaligenes) xylooxidans recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 1210-1213.
- Govan JRW, Baklandreau J, Vandamme P. *Burkholderia cepacia complex* – Friend and Foe. ASM News. 2000; 66: 124-125.
- Takahashi T, Satoh I, Kikuchi N. Phylogenetic relationships of 38 taxa of the genus *Staphylococcus* based on 16S rRNA gene sequence analysis. Int. J. Syst. Bacteriol. 1999; 2 (49): 725-728.
- Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Infection control and hospital epidemiology. 2003; 24 (5) (Suppl.): 1-52.
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (3): 271-285.
- Gilligan PH, Lum G, Vandamme PAR, Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003: 729-748.
- Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Manual of Clinical Microbiology Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., eds. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003: 719-728.
- Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Manual of Clinical

Microbiology. Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., eds. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003: 749-779.

- Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; 16 (4): 276-290.
- Sousa SA, Ramos CG, Leitão JH. *Burkholderia cepacia complex*: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. Int. J. Microbiol. 2011;
- Алексеева Г.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Идентификация бактерий комплекса *Burkholderia cepacia complex* с помощью ПЦР. В кн.: Учебно-методическое пособие для врачей-бактериологов «Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее применение в бактериологии». А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, ред. М., 2006; раздел 2.7: 117-126.
- Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Кунда М.С., Аветисян Л.Р., Орлова А.А., Лунин В.Г., Капранов Н.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. Молекулярная генетика. 2013; 2: 22-30.
- Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Шагинян И.А., Романова Ю.М., Степанова Т.В., Батов А.Б., Гинцбург А.Л. Исследование вирулентных свойств госпитальных штаммов бактерий комплекса *B. cepacia*, выделенных в стационарах города Москвы. ЖМЭИ. 2005; 6: 46-51.
- Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, Highsmith WJ, Edwards LJ, Knowles MR. *Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis*. Chest. 1992; 102: 70-75.
- Olivier KN, Handler A, Less JH, Tudor J, Knowles MR. Clinical impact of nontuberculous mycobacteria on the course of cystic fibrosis lung disease: results of multicenter nested cohort study. Pediatr. Pulmonol. 2000; 102: 102-103.
- Group Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working. Laboratory Standards For Processing Microbiological Samples From People With Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group, September 2010.
- Wellinghausen N, Köthe J, Wirths B, Sigge A, Poppert S. Superiority of molecular techniques for identification of Gram-negative, oxidase-positive rods, including morphologically nontypical *Pseudomonas aeruginosa*, from patients with cystic fibrosis. J. Clin. Microbiol. 2005; 43: 4070-4075.
- Шагинян И.А., Дмитренко О.А. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных инфекций, вызываемых метициллиноустойчивыми стафилококками. ЖМЭИ. 2003; 3: 99-109.
- Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005 Jun 1; 171 (11): 1209-1223.
- Kiska DL, Kerr A, Jones MC, Caracciolo JA, Eskridge B, Jordan M, Miller S, Hughes D, King N, Gilligan PH. Accuracy of four commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia complex* and other Gram-negative non-fermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 886-891.
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Орлова А.А., Чернуха М.Ю., Лунин В.Г., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 11: 53-58.
- Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, Raia V. *Achromobacter* spp. respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011 Aug; 30 (8): 973-980.
- Givney R, Vickery A, Holliday A, Pegler M, Benn R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cystic fibrosis unit. J. Hosp. Infect. 1997; 35: S27-36.
- Cheng K, Smith RL, Govan JR, Doherty C, Winstanly C, Denning N, Heaf DP, van Saene H, GHart CA. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. Lancet. 1996; 348: S. 639-642.
- Doring G, Jansen S, Noll J, Grupp H, Frank F, Botzenhart K, Magdorf K, Wahn U. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia complex* in a hospital ward. Pediatr. Pulmonol. 1996; 21: S90-100.

31. Jones AM, Govan JRW, Doherty CJ, Dodd ME, Isalska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *P. aeruginosa* at a CF centre during a crossinfection outbreak. *Thorax*. 2003; 58: 525-527.
32. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kikdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahim N, Navarro J, Bingen E. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32: S. 288-292.
33. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003; 24 (Suppl.): 6-52.
34. Speert DP, Campbell ME. Hospital epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J. Hosp. Infect.* 1987; 9: 11-21.
35. Witchurh CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002; 295: 1487.
36. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Пивкина Н.В., Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Семькин С.Ю., Усачева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2014; 93 (4): 24-31.
37. Foweraker J, Laughton CR, Brown DFJ, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J. Antimicrob. Chem.* 2005; 55: 921-927.
38. Gold R, Jin E, Levison H, Isles A, Fleming PC. Ceftazidime alone and in combination in patients with cystic fibrosis: lack of efficacy in treatment of severe respiratory infections caused by *Pseudomonas cepacia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983 Jul; 12 (Suppl. A): 331-336.
39. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 29-34.

4.4. Профилактика перекрестной инфекции

Введение. Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами и дальнейшее развитие хронической инфекции легочной ткани больных МВ, а также то, что основные возбудители (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia*) распространены в любом объекте внешней среды, всем больным МВ необходимо находиться в такой внешней среде, которая может подвергаться постоянной дезинфекции и дезактивации. Больные МВ должны быть ограничены в общении с большими контингентами людей в связи с тем, что 40% из них являются носителями золотистого стафилококка, а 10-20% – синегнойной палочки.

4.4.1. Организация амбулаторной и стационарной помощи

Прием пациентов не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие пациенты. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», Приказом МЗиСР РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» (<http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/>) и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society. Пациенты должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта. Перед приемом пациенты должны сдать анализ мокроты (мазок из зева) на микробиологическое исследование. Пациенты с грамположительной флорой приходят на амбулаторный прием в разные с пациентами с грамотрицательной флорой, прежде всего *P. aeruginosa*, дни. Пациенты не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек. Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами. Прием пациентов с резистентной грамотрицательной (*B. cepacia complex*, *Achromobacter* spp., *HTMB* и др.) и грамположительной флорой (*MRSA*) ведется в отдельном от амбулаторного центра помещении строго по расписанию. Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками. Во время пребывания в больнице пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом и не должны контактировать в зонах ожидания, например в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. При организации стационарного лечения необходимо знать микробиологический статус больных (возбудителей хронической инфекции) и в соответствии с ним помещать их в одноместные палаты или боксы для пациентов с грамположительной или грамотрицательной флорой. Не должно допускаться размещение больных МВ в палаты, где лежат пациенты с хронической инфекцией легких, вызванной возбудителями разных видов. В этом случае возможно заражение больных друг от друга и развитие смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Размещение в боксы, оснащенные средствами и приборами для дезинфекции рук и воздуха с индивидуальным санузлом и душем, является приоритетным и обеспечивает профилактику инфицирования больных. Больные с резистентной патогенной флорой размещаются в боксы, удаленные территориально от других боксов. Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов. Одним из важнейших условий более благоприятного течения основного заболевания являются его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями, вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий, перечисленных выше, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных МВ.

Контроль микрофлоры дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом

Посев мокроты следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца. Данные посева необходимо иметь перед приемом специалиста. Качественный ответ по микробиологическому мониторингу мокроты у пациента можно получить лишь в специализированной лаборатории, имеющей опыт работы с материалом больных муковисцидозом.

В целях профилактики инфицирования при медицинских манипуляциях в лечебных учреждениях у детей до 5 лет целесообразно проводить диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева [1]. Для детей старше 5-6-летнего возраста и взрослых приоритетным является анализ мокроты [2].

4.4.2. Общие меры профилактики

1. Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) больного МВ. Категория А
2. Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями. Категория А
3. Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с больными МВ:
 - использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа
 - использование одноразовых пеленок для осмотра. Категория В
 - использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения мер контактной изоляции (*B. ceracia complex*, MRSA, полирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp., НТМБ), и во время кинезитерапии. Категория А
 - использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии. Категория А
4. Контакты между больными МВ должны быть сведены к минимуму. Категория А
5. Гигиена рук медицинских работников:
 1. Мытье и дезобработка рук проводится:
 - после снятия перчаток. Категория В
 - до и после контакта с больным. Категория В
 - после контакта со:
 - слизистыми больного. Категория А
 - мокротой больного. Категория А
 - предметами, загрязненными мокротой больного. Категория А
 - дыхательным оборудованием, которым пользовался больной. Категория А
 2. Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре. Категория А
 3. Медицинские работники, непосредственно контактирующие с больными, не должны использовать накладные ногти. Категория С
 4. Использование перчаток необходимо при: контакте с больными, требующими изоляции, контакте с мокротой больного или кровью
 5. Использование одноразовых пеленок, халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой больного (при дренаже, аспирации, осмотре больного с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью. Категория А
6. Гигиена рук пациентов:
 - обработка спиртовыми антисептиками (в нескольких клинических исследованиях показано, что обработка спиртовыми антисептиками удаляет бактерии с рук эффективнее, чем мытье рук с антисептическим мылом. Если есть видимое загрязнение, то используют мыло и антисептик. Категория А
 - после пульсоксиметрии. Категория С
 - после контакта с медицинским оборудованием. Категория С
 - после проведения кинезитерапии. Категория А
 - после посещения санузла. Категория А
 - после приема врачом. Категория А
7. Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой больного, должны утилизироваться согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» как отходы класса Б.

4.4.3. Дезинфекция в амбулаторных условиях

Оборудование:

1. Спирометры – внутренние механизмы аппарата не стерилизуются, не дезинфицируются. Обработка турбины или датчика производится в соответствии с инструкцией изготовителя, обязательно использование одноразовых антибактериальных фильтров, предпочтительны одноразовые загубники или стерилизация многоразовых. У пациентов, подлежащих мерам контактной изоляции, спирометрия должна проводиться на отдельном аппарате. Категория А
2. Пульсоксиметры – обработка рук спиртовым антисептиком после использования. Категория В
3. Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами. Категория В
4. Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования. Категория А
5. Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента). Категория В
6. Обработка стетоскопа после каждого осмотра больного. Категория В

4.4.4. Правила ожидания приема врача в поликлинике

1. Все больные муковисцидозом, ожидая начала приема, обязаны находиться в лицевой маске. Категория В
2. Гигиена рук (обработка дезинфицирующим раствором из бесконтактных диспенсеров в зоне ожидания, использование антибактериальных гелей или спиртовых салфеток для индивидуального использования). Категория А
3. Сплевывать мокроту пациент должен в бумажный платок или салфетку, лучше баночку (одноразовый стакан) с крышечкой. Категорически запрещается эвакуация мокроты в раковину, душевую кабину или унитаз. Категория А
4. Больные в зоне ожидания должны находиться друг от друга на расстоянии не менее 1 метра. Категория С
5. Не использовать предметы, которые нельзя обработать после посещения Центра муковисцидоза (мягкие игрушки и пр.). Категория С
6. Не принимать пищу, находясь в общей зоне ожидания приема. Категория С
7. В Центре муковисцидоза правила поведения больных должны быть на доске объявлений

4.4.5. Правила нахождения больных МВ в стационаре

1. Больные, инфицированные *B. ceracia*, MRSA, НТМБ или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Категория А
2. Больные МВ, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом или с другими больными, не страдающими МВ и с низким риском инфицирования. Категория С
3. Все пациенты после трансплантации должны находиться в одноместной палате. Положительное давление и микропористая фильтрация воздуха не требуются. Категория С
4. Больные МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате. Категория С
5. Больных обучают кашлять в бумажный платок или в салфетку или одноразовый стакан с крышкой, которые затем утилизируют. Категория А (согласно СанПиН 2.1.7.2790-10)
6. Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые контейнеры, открывающиеся без касания рук. Категория А (согласно СанПиН 2.1.7.2790-10)
7. В стационарных условиях больные МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома. Категория А
8. Обрабатывать руки перед выходом из палаты. Категория А
9. Избегать контактов с другими больными МВ. Категория А

10. В общих помещениях держаться от других больных на расстоянии не менее 1 метра. Категория В
11. Использовать лицевую маску. Категория С
12. Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть осведомлены о правилах изоляции больных МВ. Категория С
13. Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку при госпитализации.

4.4.6. Профилактика инфекций вне лечебных учреждений

Больные МВ в одной семье

1. Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование). Категория А
2. Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга. Категория А
3. Больные МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здороваться за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друга на расстоянии 1 м. Категория В
4. Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования. Категория А

Организация спортивных лагерей, летних школ, совместного отдыха и мероприятий, проведение праздников для больных МВ недопустимы!

Школы, ДДУ и другие образовательные учреждения

1. В одной школе могут учиться несколько больных МВ, но они не должны обучаться в одном классе. Категория А
2. Больные МВ не должны находиться в одном помещении (столовая, физкультурный зал) одновременно. Категория В
3. Если они находятся в одном помещении, должны держаться на расстоянии не менее 1 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. Категория В
4. Учителя и медицинские работники должны быть информированы о правилах поведения детей в школе.

Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ

Больные МВ должны избегать контакта. Необходимо разрабатывать образовательные программы по МВ, не требующие прямого контакта между больными: видеозаписи, видеоконференции, образовательные порталы в Интернете.

Строительство, ремонт, садоводческие работы

Больные МВ должны избегать мест, где проводятся строительство, ремонт и садоводческие работы, чтобы избежать контакта со спорами *Aspergillus* spp.

Источники инфицирования

Водные источники инфицирования

1. Вода из-под крана. Может содержать атипичные микобактерии, синегнойную палочку, грибы. Вода, очищенная с помощью фильтров, не пропускающих частицы > 0,2 мкм, безопасна, но тем не менее использовать ее как питьевую можно только после кипячения. Для разведения ингаляционных растворов использовать стерильную воду. Стерильная вода может со временем контаминироваться, как быстро это происходит, неизвестно [3, 4, 5].
2. Аспираторы, небулайзеры (возможна передача инфекции от оборудования больному). Для аэрозольной терапии используются только стерильные растворы, применять их следует с соблюдением асептики. После каждого использования необходимо проводить дезобработку и стерилизацию оборудования.

3. Душевые кабины в бассейне, аквапарки, бассейны малого объема (в том числе детские бассейны при отелях) могут стать источником инфекции.
4. Водоемы со стоячей или загрязненной водой, родники (небольшие озера и водохранилища, особенно с большим количеством диких птиц и др.).

Профилактика водного пути инфицирования

1. Полоскать рот и употреблять в пищу только кипяченую или бутилированную воду. Категория С
2. Использовать для ингаляционной терапии только стерильные растворы. Категория А
3. Смыть воду в унитазе только при закрытой крышке. Категория С
4. Обрабатывать небулайзер после каждого использования. Категория А
5. Менять фильтры и стакан небулайзера 1 раз в 6 месяцев и при проведении эрадикационной терапии инфекций. Категория С
6. Дезинфицировать назальный душ после каждого использования. Категория А
7. У детей раннего возраста для анализа микробной флоры проводить глубокий мазок из зева или получать мокроту, используя индивидуальный аспиратор. Категория С
8. Не мыться в душевой кабине до и после посещения бассейна. Категория С
9. Избегать купания в мелких бассейнах, аквапарках, загрязненных водоемах. Категория С
10. Не употреблять воду из источников и родников. Категория С

Пищевой путь инфицирования

1. Недостаточно промытые овощи/фрукты/ягоды
2. Некачественная термическая обработка продуктов
3. Использование в пищу несвежих овощей/фруктов/ягод
4. Грибы *A. fumigatus* могут содержаться в кукурузе, орехах, семенах и зерне

Профилактика пищевого пути инфицирования

1. Использовать для обработки овощей, ягод и фруктов специальные дезинфицирующие средства. Категория С
2. Адекватная термическая обработка мясных и морепродуктов. Категория С
3. Не использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты. Категория С

Литература

1. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Rosenfeld M1, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B, Wagener J. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Nov;28(5):321-8.
2. Sputum induction in young cystic fibrosis patients K. De Boeck, M. Alifler, S. Vandeputte *Eur Respir J.* 2000; 16: 91-94.
3. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Resp. Care.* 1994;39:1191-1236.
4. Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ. *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. *Science.* 1971;173:836-8
5. Carson LA, Favero MS, Bond WW, Petersen NJ. Morphological, biochemical, and growth characteristics of *pseudomonas cepacia* from distilled water. *Appl Microbiol.* 1973; 25: 476-83.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.12.2010 г. № 163 «Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» (вместе с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы...») (зарегистрировано в Минюсте РФ 17.02.2011 г., № 19871), http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_110948/

5. Терапия муковисцидоза

5.1. Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия при муковисцидозе

При МВ важно соблюдать последовательность этапов ингаляционной терапии, которую часто проводят в комплексе с кинезитерапией [1, 5]: на первом этапе – ингаляции с бронхолитиками при необходимости с целью максимально увеличить просвет бронхов для адекватной вентиляции легких и удаления мокроты из бронхиального дерева; на втором – ингаляции с муколитиками (они могут выполняться сразу после ингаляций бронхолитиков) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия; на третьем – кинезитерапия (комплекс дыхательных упражнений) с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей; на четвертом – ингаляции с антибиотиком через компрессионный ингалятор или в форме порошка через специальное устройство (по показаниям); на пятом этапе возможна ингаляция глюкокортикоидов (по показаниям).

Бронходилатационная терапия

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению бронхолегочных структур. В ответ на воспаление стенки бронхов утолщаются, в них увеличивается число гладкомышечных клеток, причем в большей степени это выражено в периферических дыхательных путях [6]. Респираторная аллергия у больных МВ встречается в 48–60% случаев [6], а бронхиальная астма – у 1/3 больных [7]. Бронходилататоры у детей с МВ следует применять только по потребности. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма при обострении астмы, обструктивном бронхите. Частая потребность в них (более 3–4 р/сут) является признаком недостаточного контроля над заболеванием и диктует необходимость включения бронхиальной астмы. Использовать β_2 -агонисты быстрого действия (сальбутамол, фенотерол) лучше через спейсер большого объема (у детей раннего возраста используется лицевая маска). При тяжелом приступе, остром бронхоспазме и в первые годы жизни предпочтение отдают небулайзерной терапии. Используют растворы β_2 -агонистов быстрого действия – сальбутамола, фенотерола, комбинированные препараты – β_2 -адреномиметики в сочетании с М-холиноблокаторами, которые позволяют усилить бронхорасширяющее действие и существенно уменьшить суммарную дозу β_2 -адреномиметиков (ипратропия бромид и фенотерола гидробромид; ипратропия бромид и сальбутамола сульфат) [8]. Препараты применяют для ингаляций в возрастных дозировках, добавляя 1,5–2,0 мл физиологического раствора натрия хлорида (NaCl 0,9%). Эффективность антихолинергических препаратов ипратропия бромид при МВ не доказана. Действие при МВ тиотропия бромида – преимущественного блокатора M_3 -холинорецепторов – продолжает изучаться, но доказательная база по нему также отсутствует.

При сохраняющихся эпизодах затрудненного дыхания (одышки, удушья) в течение суток и пробуждениях в ночные и предутренние часы предпочтение отдают комбинированным препаратам, которые предназначены для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов [9]. Согласно предложению FDA (Food and Drug Administration, 2013), детям и подросткам, которые нуждаются в добавлении β_2 -агонистов длительного действия к терапии ингаляционными глюкокортикоидами, следует назначать только препараты с фиксированной комбинацией, содержащие и ингаляционный глюкокортикоид, и β_2 -агонист длительного действия, для обеспечения комплаентности с применением обоих препаратов (аэрозольные дозированные или порошковые ингаляторы), например, беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказон/формотерол, флутиказон/салметерол и мометазон/формотерол) [9, 10, 11]. Рациональность таких комбинаций связана с комплементарностью действия компонентов. Глюкокортикоиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов, повышают интенсивность их синтеза в слизистой оболочке дыхательных путей. Пролонгированные β_2 -агонисты стимулируют неактивный глюкокортикоидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероид-зависимой активации [12–14].

У детей раннего возраста используют комбинацию флутиказона и салметерола. У детей старше 12 лет может применяться комбинация будесонида и пролонгированного бронхолитика формотерола [9, 15, 16].

Ингаляционные глюкокортикоиды

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикоиды. Их дозы зависят от возраста и тяжести течения заболевания; препараты могут использоваться длительно (Global Initiative For Asthma, GINA, www.ginasthma.com) [9]. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказона пропионат, будесонид, флунизолид. Если симптомы обострения не купируются, доза гормона временно может быть удвоена. Побочное действие ингаляционных глюкокортикоидов по сравнению с пероральными минимально, оно может проявляться при длительном использовании в дозах более 1000–1500 мкг/сут [4, 15, 16].

Суспензия будесонида для небулайзерной терапии у детей – один из наиболее изученных препаратов [13, 14, 15]. В настоящее время опубликованы результаты более 15-ти рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности данного препарата у детей в возрасте от 3 мес до 18 лет при бронхиальной обструкции разной степени тяжести [13, 15, 17].

Муколитическая терапия

Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ. Большая часть изменений в легких может быть результатом воспаления, развивающегося вторично вследствие высвобождения нейтрофилами в дыхательных путях протеолитических ферментов. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое число нейтрофилов и повышенную концентрацию свободной нейтрофильной эластазы, ДНК и интерлейкина-8 уже в раннем возрасте [1, 4, 7]. Препараты, обладающие муколитическим действием, разжижают секрет верхних и нижних дыхательных путей и тем самым снижают его вязкость. Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Общим правилом муколитической терапии являются достаточная гидратация больного и обязательное проведение кинезитерапии. Проведение муколитической терапии должно контролироваться врачом, особенно у детей младшего возраста, больных со сниженным кашлевым рефлексом и нарушениями экспекторации другого генеза – во избежание ухудшения функции внешнего дыхания. Одновременное применение препаратов, подавляющих кашель, противопоказано [1, 2].

Дорназа альфа (Пульмозим) – препарат для ингаляций – является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, и ее назначают всем больным со смешанной и респираторной формой МВ независимо от показаний функции внешнего дыхания и возраста, в т.ч. пациентам без клинических проявлений болезни. Следует применять с осторожностью у тяжелых больных (ФЖЕЛ менее 40% от нормы) [1, 4, 18]. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержимому 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 р/сут. У некоторых больных при тяжелом течении лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 р/сут. Сообщается о возможности эндобронхиального введения препарата [18, 19]. Дорназу альфа также можно вводить при помощи джет-небулайзера/компрессора многократного пользования, возможно применение меш-ингаляторов [20]. Дорназа альфа – фермент, который быстро разрушается и теряет свои свойства при нарушении инструкции по медицинскому применению. Важно помнить, что препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера [4, 5, 18].

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа улучшает функцию легких у больных МВ как в краткосрочных, так и в длительных наблюдениях [21].

В некоторых исследованиях отмечено снижение частоты обострений и улучшение вентиляции легких [22, 23]. Длительное применение препарата ассоциировано со снижением скорости уменьшения ОФВ1 [24]. Сообщается об успешном лечении синуситов у больных муковисцидозом с дорназой альфа с использованием ингалятора Pari sinus [25]. Следует подчеркнуть, что для препарата наряду с муколитическими также характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства, которые обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и интерлейкина-8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и интерлейкина-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, влияния на биопленки мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [22, 23]. Исходя из анализа данных 12 740 пациентов регистра США (1996–2008 гг.), 2538 случаев смерти пациентов в течение 6 лет наблюдений, был сделан вывод, что ингаляции с дорназой альфа сокращают смертность на 15% [26].

Развития существенных нежелательных явлений при лечении дорназой альфа не отмечено. Возможно появление фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [1]. При крупномасштабном эпидемиологическом исследовании пациентов, включенных в регистр больных МВ и получавших лечение дорназой альфа, установлено, что потенциально серьезные нежелательные явления имели место у 26 (0,38%) больных из 6829, причем дети младшего возраста (младше 5 лет) переносили ингаляции с дорназой альфа так же хорошо, как и более старшие [21].

Таким образом, дорназа альфа – муколитический препарат, который действует на все три звена «порочного круга» МВ – обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [1, 5, 24].

Муколитики других групп

Гипертонический раствор NaCl

В настоящее время при МВ используют также ингаляции 3–7% раствора NaCl. Повышение концентрации соли в бронхиальном секрете приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта [30]. Систематический обзор, посвященный этому вопросу, показывает, что, по данным краткосрочных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных МВ по сравнению с контрольной группой [30, 31]. При таком подходе к лечению отмечается не только положительная динамика функции внешнего дыхания у пациентов, но и высокая вариабельность результатов и значительная (до 30%) частота развития нежелательных явлений в виде кашля и бронхоспазма. При появлении побочных эффектов рекомендуется применять бронходилататоры и снижать концентрацию раствора до 3–5% [1, 4]. В целом исследователи относят раствор к группе со значительной востребованностью и уровнем доказательности В (Раздел 11 «Уровень убедительности доказательств...»).

Для улучшения комплаенса при использовании гипертонического раствора в оптимальной терапевтической концентрации – 7% – исследовались в том числе различные добавки, в частности гиалуроновая кислота (ГК) – полисахарид, присутствующий в тканях человека. Гиалуроновая кислота, компонент внеклеточного матрикса, является высокомолекулярным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Интересные исследования по применению ГК были проведены не только при муковисцидозе, но и при астме, и при эмфиземе легких [43, 44, 45]. Учеными было показано, что ГК блокирует возникновение бронхоспазма, вызываемого нейтрофильной эластазой [46], а также что ГК, регулируя баланс жидкости в интерстиции легких, облегчает вентиляцию и газообмен. Кроме того, вдыхание 7% гипертонического раствора, в который был добавлен 0,1% раствор гиалуроната натрия, оказалось значительно приятнее по вкусу, чем без гиалуроната натрия [47, 48]. Наличие 0,1% гиалуроната натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия гипертонического раствора. Благодаря хорошей переносимости лечение может быть максимально длительным и комфортным. В Российской Федерации 7% гипертонический раствор в сочетании с 0,1% гиалуроната натрия зарегистрирован в 2015 г. (Гианеб, производство «Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия). Ингалировать по

одному флакону (5 мл) два раза в день или соответственно предписанию врача. Лечение можно начать с меньшего количества препарата и увеличивать дозу постепенно. Продолжаются клинические исследования в терапевтической и педиатрической практике наблюдательного характера.

Сухой порошок маннитола для ингаляций обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. В небольшом числе исследований сообщается, что препарат улучшает функцию легких у некоторых больных МВ и применяется в том случае, если у больных не отмечается значимого эффекта от лечения дорназой альфа и они плохо переносят гипертонический раствор. Перед применением маннитола рекомендуется предварительное использование бронходилататоров из-за риска развития бронхоспазма [1, 4, 32]. Клинические наблюдения, проведенные в последнее время, продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность препарата (В – уровень доказательности), и в настоящее время препарат Бронхитол («Фармаксис Лтд.», Австралия) зарегистрирован в Российской Федерации. Рекомендуемая дозировка препарата Бронхитол-Фармаксис составляет 400 мг (10 капсул 40 мг с помощью ингалятора) 2 раза в день. Дозы должны приниматься утром и вечером за 2–3 часа до сна. За 5–15 минут до приема препарата Бронхитол-Фармаксис пациент должен получить бронхолитический препарат.

N-ацетилцистеин применяют в клинической практике для снижения вязкости бронхиального и назального секретов. Действие ацетилцистеина связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи.

Фармакокинетика препарата зависит от пути введения. При ингаляционном введении он способствует снижению вязкости секрета, при приеме внутрь эффект может быть незначительным из-за низкой биодоступности препарата. Несмотря на длительную практику применения ацетилцистеина, существуют предположения о его недостаточной эффективности, особенно при длительном применении, поскольку действие ацетилцистеина приводит к выборочной деполимеризации муцина и не затрагивает структуры ДНК и F-актина [1, 27, 28]. Однако в последние годы применение препарата в качестве муколитического средства ограничено ввиду высокого риска развития нежелательных явлений и не рекомендуется за рубежом в качестве ингаляционной терапии при МВ [29].

Амброксол активизирует движение ресничек эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт, стимулирует образование бронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения структуры мукополисахаридов. Стимулирует продукцию сурфактанта, повышая интенсивность его синтеза, секреции и затормаживая его распад, что препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов. У Амброксола имеются противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Следует учитывать, что заметный клинический эффект при пероральном применении Амброксола наблюдается не ранее чем через 4–6 сут применения [33]. У больных МВ препарат используют как муколитическое средство и в качестве стимулятора синтеза сурфактанта [1, 2]. Контролируемых исследований эффективности Амброксола у больных МВ не опубликовано, в связи с чем он не рекомендован за рубежом при МВ [29].

Соответствие использования ингаляционной терапии при муковисцидозе критериям доказательной медицины

В многочисленных исследованиях было показано, что наибольший муколитический эффект отмечается при лечении дорназой альфа (А). В последние годы также была продемонстрирована высокая достоверность эффективности и безопасности использования маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида (В). Зафиксирован бронхолитический эффект применения β-адреномиметиков на фоне обструкции при МВ (В). Для других муколитиков рекомендации с высоким уровнем доказательности отсутствуют [29].

Способы ингаляционной терапии

В настоящее время обсуждается возможность совместного введения препаратов при проведении ингаляций, что сократит время процедуры и увеличит комплаентность больных [34, 36]. Идея крайне заманчивая, однако использовать в клинической практике эти рекомендации рано, т.к. исследований *in vivo* по большинству препаратов не проводилось.

При назначении ингаляционных препаратов следует уделять внимание выбору средств доставки аэрозоля и технике проведения ингаляций, при этом необходимо учитывать вероятные побочные эффекты при применении тех или иных устройств (Табл. 1).

Таблица 1. Вероятные побочные эффекты при проведении ингаляционной терапии

Вероятные побочные эффекты	ДАИ	ДАИ + спейсер	ДПИ	НИ
Неприятный вкус медикамента	+	±	+	-
Сухость во рту	+	+	+	-
Осиплость голоса	+	±	+	-
Грибковые поражения слизистой	+	±	+	-
Передозировка при неправильном использовании	+	+	+	-
Гипервентиляция	-	±	-	±

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, НИ – небулайзерный ингалятор

Наиболее распространены дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. В зависимости от возраста пациента могут быть использованы различные способы ингаляционной терапии, улучшающие доставку препарата в легкие. Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата – одна из самых важных при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов. Не все дети бывают в состоянии правильно освоить этот дыхательный маневр, поэтому для оптимизации осаждения медикамента применяют распределяющее устройство – спейсер [35].

Спейсер – это специальная камера, которая служит промежуточным резервуаром для аэрозоля лекарства и облегчает применение ингаляторов. При этом лекарство из баллончика ингалятора сначала поступает в спейсер, а затем уже вдыхается пациентом. Спейсер может использоваться с маской или мундштуком.

К современным способам доставки лекарственных средств относится небулайзер, преобразующий жидкую форму медикамента (раствор, суспензия) в аэрозоль с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором или пьезоэлементом [36]. При небулизации образуются частицы аэрозоля, содержащие молекулы медикамента. Важную роль в процессе ингаляции играют частицы менее 5 мкм, т.н. респираторная фракция аэрозоля, которая осаждается в мелких бронхах и бронхиолах. У большинства небулайзеров респираторная фракция составляет не менее 60% от произведенного аэрозоля [37, 38]. Для небулайзерной ингаляционной терапии допускается использование микстур медикаментов с учетом физико-химических свойств, совместимости препаратов и соответствующих рекомендаций производителей.

К основным преимуществам небулайзерных ингаляций можно отнести:

- дополнительное увлажнение слизистой оболочки дыхательных путей;
- возможность смешивать лекарственные препараты;
- простоту проведения процедуры – нет необходимости в координации дыхания;
- возможность комбинировать ингаляцию с физиотерапией.

Одним из важных факторов для достижения оптимальной периферической депозиции аэрозоля лекарственного средства при небулайзерной терапии и уменьшения его осаждения в ротоглотке является снижение скорости инспираторного потока. Этого можно достичь путем применения небулайзеров с опцией контроля мощности вдоха, ограничивающей мощность вдоха пациента до уровня не более 30 л/мин [39].

Применение низкочастотных компрессоров (6 л/мин) с небулайзерами с регулируемой подачей аэрозоля способствует снижению потерь препарата – рассеивания в окружающей среде – и повышает эффективность терапии.

Небулайзерная ингаляция может проводиться в постоянном или интервальном режиме с использованием прерывателя воздушного потока. Это не только позволяет исключить потери медикамента, но и дает возможность сочетать ингаляцию с приемами кинезитерапии или устройством осцилляторного положительного сопротивления на выдохе (флаттером).

Существуют небулайзерные устройства с повышенной до 90% долей респираторной фракции, предназначенные для пациентов с малым объемом дыхательных путей. В некоторых случаях требуется доставка аэрозоля в верхние отделы респираторного тракта. При этом применяют распылители, в основном продуцирующие крупнодисперсный аэрозоль с размером частиц 8–12 мкм. Можно использовать специальный прибор с пульсирующей подачей аэрозоля для доставки медикамента в придаточные пазухи носа [25, 40, 41].

Небулайзерная терапия может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (после обучения пациентов или их родителей) и является предпочтительным методом ингаляционной терапии для детей раннего возраста. Одновременно с небулайзерной ингаляцией в целях улучшения мобилизации бронхиального секрета можно использовать устройство для создания положительного давления на выдохе (PEP – positive expiratory pressure) [1].

При применении различных приборов для доставки аэрозоля вопросы очистки и гигиены таких устройств имеют первостепенное значение для профилактики их контаминации и повторного инфицирования [41, 42]. Устройства для аэрозольной терапии необходимо после каждого использования подвергать очистке, дезинфекции, стерилизации и просушиванию в соответствии с указаниями производителя медицинских изделий.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Толстова В.Д., Радионович А.М., Богданова Т.А. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия. Русский медицинский журнал. 2007; 15 (4): 247–52.
3. Travis J. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. Am. J. Med. 1988; 84: 37–41.
4. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. www.rbht.nhs.uk/childrenf (дата обращения: 10.06.14).
5. Воронкова А.Ю., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа: Сборник статей и тезисов VIII Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2007. С. 51–6.
6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L., Oury C., Bours V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. J. Cyst. Fibrosis. 2007; 6 (4): 304–8.
7. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа (Пульмозим) в лечении детей, больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. М.: Эхо, 2013: 230–40.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2010.
10. Cates C.J., Lasserson T.J., Jaeschke R. Cates, Christopher J. (ed.). Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochr. Database Syst. Rev. 2009; 3: CD006922. DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub2. PMID 19588410.
11. Food and Drug Administration (2010) FDA drug safety communication: New safety requirement for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm> (дата обращения – 12.05.2013).

12. Намазова Л.С., Огородова Л.М. Клинические рекомендации «Педиатрия. Бронхиальная астма». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
13. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Бронхолитическая терапия обструктивного синдрома при заболеваниях органов дыхания у детей. *Consilium Medicum*. 2011; 3: 29–34.
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008.
15. Global Atlas of Asthma Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013. Available from: <http://www.eaaci.org> (дата обращения – 12.05.2013).
16. Namazova-Baranova L.S., Ogorodova L.M., Tomilova A.Y., Deyev I.A., Alekseyev A.A., Vishneva E.A., Gromov I.A., Evdokimova T.A., Kamaltynova E.M., Kolomeyets I.L., Torshkhoyeva R.M. Prevalence of asthma like symptoms and diagnosed asthma in the adolescent population. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6 (3): 59–65.
17. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–97.
18. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии. *Пульмонология*. 2004; 4: 113–7.
19. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–42.
20. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornasealfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 1996; 110: 889–95.
21. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–37.
22. Jones A.P., Wallis C.E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17; (3): CD001127. Doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314>
23. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Published Online*: 11 MAY 2011, Assessed as up-to-date: 31 MAR 2011, Doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2
24. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–8.
25. Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C., Mentzel H.J., Riethmüller J., Koitschev A., Schneider G., Beck J.F., Wiedemann B. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (2): 220–7.
26. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J., Latremouille-Viau D., von Wartburg M., Wu E.Q., Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan; 47 (1): 44–52.
27. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–21.
28. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–9.
29. Alan R. Smyth, Scott C. Bell, Snezana Bojcin, Mandy Bryon, Alistair Duff, Patrick Flume, Nataliya Kashirskaya, Anne Munck, Felix Ratjen, Sarah Jane Schwarzenberg, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W. Southern, Giovanni Taccetti, Gerald Ullrich, Sue Wolfe European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012; 13 (1): 23–42.
30. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–50.
31. Wark P.A., McDonald V., Jones A.P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005 (3): CD001506. Doi: 10.1002/14651858.
32. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C.G., Kolbe J., Fox H., Jaques A, Chariton B. Inhaled dry powder mannitol in cysticfibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–80.
33. Schulz M., Haemmerlein A., Hinkel U., Weis G., Gillissen A. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 409–21.
34. Kamin W., Erdnuess F., Kraemer I. Review. Inhalation solutions-Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers – update 2013. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13: 243–50.
35. Wildhaber J.H., Devadason S.G., Hayden M.J., James R., Dufty A.P., Fox R.A., Summers Q.A. Effects of electrostatic charge, flow delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax*. 1996; 51: 985–8.
36. Walz-Jung H., Kamin W., Krämer I. No differences? Aerosol characteristics of 9 jet nebulizers tested *in vitro*. ERS congress. Munchen. 2014. Poster No 3570.
37. Pitance L., Reychler G., Leal T., Liistro G., Monthatu J. et al. Aerosol delivery to the lung is more efficient using an extension with a standart jet nebulizer than an open-vent jet nabuliser. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013; 26: 208–14.
38. Brand P., Meyer T., Haeussermann S., Schulte M., Scheuch G., Bernhard T., Sommerauer B., Weber N., Griese M. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (1): 45–54.
39. Мещеряков В.В., Титова Е.Л., Сафонова Т.В., Блохина О.П. Эффективность ингаляционных бронхолитиков в зависимости от режима небулизации при бронхиальной астме у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2003; 1 (4): 69, 70.
40. Ушакова С.Г, Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 5 (9): 72–5.
41. Zimakoff J., Yoiby N., Rosendal K., Guilbert J.P. Epidimiology of pseudomonas aeruginosae infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. *J. Hosp. Infect.* 1983; 4: 31–40.
42. Титова Е.Л., Мещеряков В.В., Закирова З.Г. Дезинфекция небулайзеров при ингаляционной терапии. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: Сб. науч. тр. Вып. 3. М., 2003. С. 92–3.*
43. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 286–91.
44. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M., Armand G., Turino G.M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury *in vitro* and elastase-induced airspace enlargement *in vivo*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 225: 65–71.
45. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest*. 2004; 125: 288–92.
46. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003; 16: 335–40.
47. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M., et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–8.
48. Ros M., Casciaro R., Lucca F., Troiani P., Salonini E., Favilli F., Quattrucci S., Sher D., Assael B.M. Hyaluronic Acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–7.

5.2. Антибактериальная терапия

Больные муковисцидозом (МВ) представляют собой одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных, и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания [1–3]. Известно, что больные МВ в подавляющем большинстве являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немучоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex* [4, 5].

Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминируют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, а затем основным возбудителем становится *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Было отмечено, что пневмококковая инфекция у людей с МВ встречается редко, но значительная доля этой категории больных не имеет адекватной защиты, и лечение должно проводиться с учетом клинического течения заболевания [7]. При пневмококковой пневмонии у больных МВ ухудшается состояние за счет снижения функции легких.

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция вызвана не одним возбудителем, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов [1, 3, 4, 8–10]. *Pseudomonas aeruginosa* на сегодняшний день является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких, прогноз заболевания. В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia complex*, *Nontuberculous mycobacteria* и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) spp.*, *Aspergillus spp.* В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [11–14]. АБТ может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, включая методы оптимизированной антибиотикотерапии, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания.

1. Особенности АБТ при МВ

1. При проведении АБТ следует ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма или ассоциации к антибиотикам. Антибактериальные средства против известного возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) следует назначать с учетом известной чувствительности или положительного эффекта при терапии предшествующего обострения легочной инфекции. Обнаружение *in vitro* резистентности к антибактериальным препаратам не является основанием для изменения лечения у пациентов в случае, если получен ответ на проводимую терапию.
2. Следует назначать максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для больных МВ. Применение высоких доз антибиотиков связано с особенностями фармакокинетики антибиотиков при МВ (п. 2).
3. При обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки препарата. Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре, после появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.
4. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.
5. Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного заболевания легких используется ингаляционная АБТ. Профилактическое применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется после окончания курса внутривенной терапии.

6. АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.
7. Длительность антибиотикотерапии определяется на основании ликвидации клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных признаков обострения бронхолегочного процесса. Курс лечения составляет в среднем 14–21 день и более.

2. Фармакокинетика антибиотиков и особенности их проникновения в респираторный секрет при МВ

В большинстве случаев антибиотики проникают в бронхиальный секрет из крови путем диффузии по градиенту концентрации. Аминогликозиды (АМГ) плохо диффундируют в просвет бронхов через липидные мембраны, а для достижения терапевтического эффекта при их внутривенном введении необходимо применять высокие дозы [15, 16]. С целью минимизировать токсическое действие АМГ необходимо проводить мониторинг их концентрации в сыворотке крови. Фармакокинетические параметры при применении АМГ имеют значительные колебания у разных больных и зависят от применяемых лабораторных методик. Дозировка АМГ на основании математических моделей в большинстве медицинских центров РФ недоступна. Тобрамицин проникает в бронхиальный секрет лучше других АМГ, но для достижения терапевтической концентрации его в очаге воспаления при внутривенном введении также необходимо применять высокие дозы. АМГ обладают концентрация-зависимым типом антимикробной активности. Антибиотики этой группы обладают также длительным (до 3–4 ч) постантибиотическим эффектом. Основным фармакодинамическим параметром, определяющим эффективность антибиотиков этого типа, является соотношение между максимальной концентрацией антибиотика (МК) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для микроба. Именно эта особенность АМГ послужила основанием в последние годы для изменения режима их дозирования – перехода с трехкратного на однократное введение всей суточной дозы в виде 30–60-минутной инфузии. При этом было показано, что более высокий показатель (>10) МК/МПК является достоверным предиктором благоприятного клинического и бактериологического эффекта. При традиционном дробном введении АМГ необходимые концентрации не достигаются [17]. АМГ применяются в качестве длительной базисной ингаляционной терапии (уровень доказательности высокий, класс рекомендаций – А) [18–20].

Пенициллины и цефалоспорины плохо проникают в бронхиальный секрет, а их концентрация в мокроте составляет 3–15% от сывороточной [21]. Для достижения их ингибирующих концентраций в бронхиальном секрете на основании фармакокинетических расчетов разработаны дозировки и режимы введения основных антибиотиков, применяемых у больных МВ. При внутривенном введении антибиотиков, кроме АМГ, в рекомендуемых дозировках с учетом их широкого терапевтического индекса проведение фармакокинетического мониторинга необязательно.

При таблетированном применении ципрофлоксацина его концентрация в бронхиальном секрете достигает 46–90% от содержания в крови [22]. Возможно внутривенное и оральное применение фторхинолонов. С учетом их высокой биодоступности прием препаратов через рот предпочтителен. Внутривенное применение дорого и менее удобно для больного.

Колистин широко применяется для ингаляционной терапии при первом высеве и при хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции. Определение концентрации Колистина в бронхиальном секрете не проводится, так как действующим началом является продукт гидролиза применяемого препарата (циклический полипептид), а дозировки определены на основании изучения клинической эффективности и переносимости. Внутривенно Колистин с успехом применяется у больных с инфекцией, вызванной мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме затрудненной пенетрации антибиотиков в просвет бронхов имеется проблема, связанная с наличием у больных МВ в просвете бронхов гнойных стустков (пробок). В состав гнойных стустков входят отрицательно заряженные гликопротеины и ДНК. Положительно заряженные молекулы АМГ, в частности тобрамицин, могут встраиваться в эти комплексы [23–25]. Для решения проблемы перед ингаляцией антибиотиков необходимо проводить эффективную муколитическую и кинезитерапию. Связывание цефтазидима гликопротеинами незначительно, а данных по ципрофлоксацину пока не получено. Преградой для проникновения к клеточной мембране *Pseudomonas aeruginosa* является сли-

зистый экзополисахарид (альгинат) [26]. С этой целью, а также с противовоспалительной при данном виде инфекции используют макролиды (уровень доказательности – В).

Учитывая приведенные данные, можно сделать вывод, что достижение бактерицидных концентраций антибиотиков в просвете бронхов затруднено [27, 28].

В частности, ципрофлоксацин и тобрамицин, подавляя выработку *Pseudomonas aeruginosa* альгината, приводят к уменьшению воспаления у больных МВ за счет снижения формирования иммунных комплексов [29, 30]. Тобрамицин и гентамицин, встраиваясь в аминокислотные радикалы, тикарциллин и цефтазидим защищают α_1 -антитрипсин от повреждения кислородными радикалами [31]. Неясно, насколько эти взаимодействия сопряжены с инактивацией самого антибиотика. Кроме того, субингибирующие концентрации антибиотиков могут привести к мутациям *Pseudomonas aeruginosa* (адаптивные мутации) с последующим формированием антибиотикорезистентных штаммов (адаптивная антибиотикорезистентность) [32].

При МВ имеются особенности в фармакокинетике АМГ β -лактамов антибиотиков, выражающиеся в увеличении объема распределения на килограмм массы тела и снижении периода полувыведения. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз антибиотиков с более частым их введением [33–36].

В фармакокинетике ципрофлоксацина особенностей не найдено [37]. В то же время в связи с базовым дефектом при МВ отмечается снижение всасывания орально применяемых антибиотиков, в т.ч. и ципрофлоксацина [35, 38].

Дозировки и режимы введения антибиотиков разрабатываются в зависимости от микробиологического диагноза больного МВ, на основании изучения особенностей пенетрации антибиотиков в бронхиальный секрет и их фармакокинетики.

3. Показания для назначения антибиотиков при МВ

АБТ назначается с профилактической целью, для первичной эрадикации возбудителя, для лечения хронической легочной инфекции, для лечения обострений легочной инфекции.

4. Профилактическое назначение антибиотиков у детей с МВ

До настоящего времени нет единого мнения о целесообразности профилактического назначения антибиотиков у больных МВ. Обсуждение данной проблемы продолжается. Идея профилактической антибиотикотерапии возникла на основании данных о более легком возникновении *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции на фоне текущего бактериального или вирусного процесса. Ряд клиницистов придерживаются тактики профилактического применения антибиотиков у новорожденных и детей раннего возраста с МВ с целью уменьшить частоту развития обострений бронхолегочного процесса и замедлить его прогрессирование [18]. Применяемые схемы оральной антибиотикопрофилактики у детей первых лет жизни с МВ разработаны применительно к наиболее распространенным среди них бактериальным патогенам – *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

В настоящее время нет достаточных данных для решения вопроса о том, насколько эффект от профилактического применения противостафилококковых препаратов оправдывает риск развития хронической синегнойной инфекции [39]. В связи с этим в РФ профилактическое применение антибиотиков против *Staphylococcus aureus* не используется. При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3-го поколения, азитромицин.

Если у пациента есть хроническая синегнойная инфекция, то для предотвращения ее обострения при возникновении острой респираторной инфекции рекомендуется назначать ципрофлоксацин.

5. Микробиологический статус больного

Подходы к терапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* являются наиболее разработанными. Тактика определяется микробиологическим статусом пациента. *Pseudomonas aeruginosa* может персистиро-

вать, элиминировать и вновь колонизировать дыхательные пути, приводить к формированию хронической инфекции, что характеризуется повторными позитивными культурами и повышением уровня специфических антисинегнойных антител.

С практической точки зрения наиболее приемлемыми являются критерии, предложенные Lee и соавт. в 2003 г. [40], согласно которым выделено 4 группы больных в соответствии с результатами бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 месяцев:

- к больным с хронической синегнойной инфекцией отнесены пациенты, у которых *Pseudomonas aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывах в течение предшествующих 12 месяцев;
- больные с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa* в случае высева синегнойной палочки менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;
- пациенты, свободные от *Pseudomonas aeruginosa*, при отсутствии высева в течение 12-ти последних месяцев, но при наличии анамнеза ее предшествующей колонизации;
- больные, которые никогда не были инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*.

В клинической практике выделяют больных с первым высевам *Pseudomonas aeruginosa*.

Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в 3 месяца, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей больного. Микробиологический статус в конечном счете определяет выбор антибактериального препарата, показания для комбинированной терапии, путь введения антибиотика, продолжительность терапии, режим бактериологического контроля.

6. Назначение антибиотиков для первичной эрадикации

В настоящее время разработана эрадикационная терапия для *Pseudomonas aeruginosa* при первом высеве, однако рекомендации ряда стран значительно различаются [42–44]. Аналогичная ситуация имеет место при первом высеве MRSA, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter (Alcaligenes) spp.* Терапия (ее характер и пути введения антимикробных средств) определяется состоянием больного и выраженностью обострения хронического бронхолегочного процесса. В дальнейшем микробиологический анализ мокроты у больных МВ проводится ежемесячно.

При повторных высевах – тактика ведения, как при первичном высеве.

7. Назначение антибиотиков для лечения хронической инфекции (контроль за инфекцией)

Для базисной терапии хронической инфекции используют ингаляционные антибактериальные препараты, описанные в разделах, посвященных определенному виду инфекции. Применяется длительное профилактическое ежеквартальное внутривенное введение антибиотиков, активных против *Pseudomonas aeruginosa* и других возбудителей, при частом обострении хронического бронхолегочного процесса, снижении функции легких курсом 2 недели и более. При этом следует учитывать угрозу селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Микробиологический анализ мокроты и антибиотикограмму у больных МВ следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца.

8. Назначение антибиотиков при обострении бронхолегочного процесса

Выбор антибиотика для лечения обострения бронхолегочного процесса определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью состояния.

9. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *Staphylococcus aureus*, частота курсов антибиотикотерапии продолжительностью обычно 2 недели и более у разных больных может варьироваться от 1–2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними [1, 9, 18, 19, 45, 46].

Чаще применяются противостафилококковые антибиотики для приема внутрь (оксациллин, цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения, макролиды, ко-тримоксазол, рифампицин).

При тяжелом обострении бронхолегочного процесса стафилококковой этиологии широко применяются цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения парентерально (Табл. 1). Фармакокинетические особенности цефтриаксона лежат в основе успешного лечения тяжелого обострения бронхолегочного процесса с помощью введения внутривенно.

Haemophilus influenzae может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ, особенно в раннем возрасте. Бактериальная инфекция, обусловленная *H. influenzae*, часто развивается на фоне вирусных респираторных инфекций у больных МВ. В связи с этим АБТ рекомендуется с профилактической целью при острых респираторных инфекциях у больных МВ как без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при его обострении. Длительность курса обычно составляет 14 дней. Применяется один из перечисленных ниже антибиотиков: амоксициллин/клавулановая кислота, цефаклор, цефиксим, кларитромицин, азитромицин, ко-тримоксазол – согласно антибиотикограмме. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется проведение курса АБТ внутривенно (цефтриаксон и другие цефалоспориновые антибиотики).

При обострении бронхолегочного процесса или в период респираторных инфекций возможно ингаляционное применение ацетилцистеина-тиамфеникола. Доказательных исследований не проводилось (уровень доказательности – D).

Таблица 1. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Цефалексин	25-50-100 мг/кг		Внутрь	3-4
Цефаклор	20-40 мг/кг До 1 года – 375 мг 1-7 лет – 500 мг >7 лет – 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефексим	8 мг/кг 6 мес – 1 год – 75 мг 1-4 года – 100 мг 5-10 лет – 200 мг 11-12 лет – 300 мг	400 мг	Внутрь	1-2
Цефтриаксон	50-80 мг/кг	4 г	В/венно В/мышечно	1-2
Цефепим	100-150 мг/кг	4-6 г	Внутривенно	2-3
Цефуросим Цефуросим аксетил	20-30 мг	0,5-1 г	Внутрь	2
Цефуросим натрия	150-200 мг/кг	3-9 г	В/венно	3-4
Азитромицин	>6 мес – 10 мг/кг в день 15-25 кг – 200 мг 26-35 кг – 300 мг 36-45 кг – 400 мг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин	15 мг/кг 1-2 года – 125 мг 3-6 лет – 250 мг 7-9 лет – 375 мг >10 лет – 500 мг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин*	40-50 мг/кг	1-3 г	Внутрь	2-3
Клиндамицин	20-40 мг/кг	1,8 г-2,4 г	Внутрь	3-4

Ко-тримоксазол	6-10 мг/кг по триметоприму До 5 мес – 240 мг 6 мес – 5 лет – 480 мг 6-12 лет – 480-960 мг Старше 12 лет – 1920 мг При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфотоксазолу	Внутрь	2-3
Флуклоксациллин	100 мг/кг	4-8 г	В/венно	3-4
Амоксициллин/ клавулановая кислота (расчет производится по амоксициллину)	80-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Оксациллин	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Доксициклин	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг: 1-й день лечения: 2,2 мг /кг 2 раза в день, а затем 2,0-4,0 мг/кг в одной дозе или 1,0 – 2,0 мг/кг массы тела 2 раза в день. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым	1-й день – 200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1-2

Примечание: *Джозамицин назначается только при стафилококковой инфекции.

10. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время не вызывает сомнения, что продолжительность жизни и ее качество у больных МВ значительно повысились с появлением новых антибиотиков (АМГ, пенициллинов, цефалоспоринов 3–4-го поколения, фторхинолонов, карбапенемов), активных против *Pseudomonas aeruginosa* (Табл. 2).

Таблица 2. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин	15-20 мг/кг	700-1000 мг	Внутривенно	1-2
	Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3 мг/л			
Гентамицин Тобрамицин	10 мг/кг	10 мг/кг	Внутривенно	1-2
	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3-4-й дозы более 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) – < 1 мг/л			
Ципрофлоксацин	15-40 мг/кг	1,5-2,25 г	Внутрь	2-3
	10 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Цефтазидим	150-250 мг/кг	6 –9 г	Внутривенно	2-3
Цефепим	100-150 мг/кг	4-6 г	Внутривенно	2-3
Пиперациллин/ Тазобактам	270-360 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	3-4
Тикарциллин/ Клавулановая кислота	320-400 мг/кг	9-18 г	Внутривенно	4
Цефоперазон/Сульбактам	150-200 мг/кг	8 г	Внутривенно	2
Азлоциллин	300 мг/кг	15 г	Внутривенно	3-4
Азтреонам	150-250 мг/кг	8 г	Внутривенно	4
Имипенем/ Циластатин	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	Внутривенно	3-4
Меропенем	60-120 мг/кг	3-6 г	Внутривенно	3
Колистиметат натрия	50-75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	Внутривенно	3

10.1. Внутривенная антибиотикотерапия при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции

Большинство антибиотиков, применяемых для лечения синегнойной инфекции, вводятся обычно внутривенно. Внутривенная АБТ показана:

1. При обострении бронхолегочного процесса.
2. У больных без признаков обострения бронхолегочного процесса:
 - при первых высевах из мокроты *Pseudomonas aeruginosa* в целях предупреждения развития хронической синегнойной инфекции (при отсутствии ингаляционных антисинегнойных антибиотиков);
 - больным с хронической синегнойной инфекцией и рецидивирующими обострениями в целях предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса и снижения функции легких.

При внутривенной АБТ больных с хронической синегнойной инфекцией следует руководствоваться следующими правилами [1, 9, 18, 19, 45, 46]:

- 1) терапия обычно проводится двумя антимикробными препаратами в расчете на лучший клинический эффект в результате их синергидного действия и для уменьшения риска развития антибиотикорезистентности;
- 2) для меньшей травматизации больного при внутривенном введении антибиотиков рекомендуется пользоваться внутривенными периферическими катетерами (реже – центральными катетерами или имплантируемыми устройствами для венозного доступа (Portacaths);
- 3) препараты первой линии: цефалоспорины 3–4-го поколения (цефтазидим или цефепим) + АМГ (тобрамицин или амикацин);
- 4) препараты второй линии: карбапенемы (меропенем и др.) + АМГ (тобрамицин или амикацин);
- 5) альтернативные комбинации: тобрамицин + пиперациллин/тазобактам или амикацин + тиенам;
- 6) внутривенная комбинация двух β-лактамовых антибиотиков (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем и др.) не рекомендуется;
- 7) длительность лечения составляет 14–21 день и более;
- 8) для избежания кумулятивного эффекта рекомендуется контроль за нефротоксичным и ототоксичным действием АМГ. При использовании АМГ рекомендуется проводить определение их уровня в крови через 48 ч после первого введения. При применении высоких доз АМГ определение их концентрации в сыворотке крови необходимо повторять 1–2 раза в неделю.

10.2. Таблетированная антибиотикотерапия при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции

В настоящее время эффективным антибиотиком для приема внутрь против *P. aeruginosa* является цiproфлоксацин из группы фторхинолонов, успешно применяемый при синегнойной инфекции у больных МВ. Применение цiproфлоксацина (левофлоксацина) внутрь после курса внутривенной антибиотикотерапии позволяет улучшить и пролонгировать клинический эффект. Эффективно сочетание с ингаляционными антибиотиками – как для лечения легких обострений легочной инфекции, так и для эрадикации возбудителя [22, 47–50]. Для монотерапии хронической инфекции доказательств недостаточно [20].

10.3. Ингаляционная терапия синегнойной инфекции

При аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови [17–20], что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности. Ингаляционная АБТ назначается как самостоятельно, так и в комбинации с внутривенной и оральной антимикробной терапией [51, 52].

С учетом низких уровней антибиотиков в сыворотке крови при аэрозольном пути доставки препарата риск развития системных побочных эффектов ничтожен даже при длительном лечении и применении высоких доз (тобрамицин 400–600 мг) [19].

Бронхиальный секрет снижает равномерность поступления лекарства в просвет бронхов, а соответственно, и эффективность лечения. Поэтому при незначительной продукции мокроты у более сохраненных больных ингаляции антибиотиков более эффективны. В этом контексте очевидна и необходимость сочетания аэрозолей антибиотиков с применением бронхо- и муколитиков, кинезитерапией [17–20].

Тобрамицин. Аминогликозид тобрамицин – это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен против большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных МВ является оправданным с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными Руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [19, 20, 26, 27]. Зарегистрированные на территории РФ ингаляционные тобрамицины рекомендованы также Европейским консенсусом (пересмотр 2014 г.) и Федеральным агентством по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания (FDA, США): в форме раствора для ингаляций – Брамитоб (тобрамицин, раствор для ингаляций 300 мг/4 мл, производства «Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) и порошка – Тоби Подхалер 112 мг («Новаartis Фарма»). Осмолярность препарата Брамитоб, приближенная к физиологическому уровню секрета бронхов у пациентов с МВ, позволяет снизить риск бронхоспазма при ингаляции препарата [53]. Разработанная в последние годы и зарегистрированная инновационная форма тобрамицина в виде порошка для ингаляций сокращает время, необходимое для ингаляции, и не требует стерилизации ингаляционного оборудования [54]. Нежелательные явления, связанные с применением ингаляционного тобрамицина, в большинстве случаев наблюдаются со стороны органов дыхания. Чаще возникновение кашля отмечается при использовании тобрамицина в форме порошка для ингаляций [54]. Применение бронхолитиков помогает нивелировать возникающие нежелательные явления.

Тобрамицин-Гобби (ООО «Генфа») зарегистрирован в РФ.

Колистиметат натрия – это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polumyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и проявляют бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Важной особенностью является практически полное отсутствие развития резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к препарату даже при длительном его применении [19, 22, 46].

Пациенты с МВ в целом хорошо переносят коллистиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у больных с астмой или гиперреактивностью дыхательных путей. Необходимо проводить ингаляцию коллистиметата натрия сразу после разведения, поскольку по прошествии длительного времени препарат гидролизуетсся с образованием оснований колестилина А (полимиксин Е1) и колестилина Б (полимиксин Е2) [55].

В настоящее время возможно применение нескольких схем ведения пациентов при *Pseudomonas aeruginosa*-колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов (например, в комбинации с ингаляционным тобрамицином в форме раствора – Брамитоб) или с коллистиметатом натрия (Колистин) в сочетании с оральным цiproфлоксацином [18, 19, 22, 46].

10.4. Первичная эрадикация *Pseudomonas aeruginosa*

Исследования показали, что хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa* ведет к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивную недостаточность, высокую смертность [15]. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции [9, 51–61].

Успех первичной эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* составляет в среднем 81,2% (от 63 до 100%, по результатам различных исследований) [18, 42, 43, 62–66]. Получены убедительные доказательства, что первичная эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* является эффективной, но ни один режим не является предпочтительным ввиду высокой эффективности [9]. Лечение максимально эффективно при его проведении в течение 4 недель после выявления *Pseudomonas aeruginosa* [64, 65]. В нашей стране длительное время с целью эрадикации использовали курс тобрамицина (28 дней) в ингаляциях или сочетание ингаляционного колестилина с цiproфлоксацином в течение 1–3 месяцев. Однако исследования последних лет и их обобщающие зарубежные консенсусы показали, что более эффективны пролонгированные курсы антибактериальной терапии до 6–12 месяцев (Табл. 3) [9, 18, 62,

67, <http://www.rbht.nhs.uk/patients/condition/cystic-fibrosis/cf-centre/>, <http://ecysticfibrosisreview.org/index.html>, <http://cfmedicine.com/cfdocs/cfext/pseudomonaseradication.htm>].

Рекомендуется использование раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг/4 мл) в суточной дозе 600 мг или, при условии возможности обеспечения пациентом эффективного инспираторного потока более 30 л/мин, препарата Тоби Подхалер. Оба препарата одобрены FDA, США. Трехмесячные курсы раствором коллистиметата натрия (Колистин) 2-4 млн ЕД/24 ч. Выбор схемы терапии определяется индивидуальными особенностями и возможностями организовать терапию.

Внутривенная АБТ может с успехом использоваться для эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* при совпадении первичного высева с обострением бронхолегочного процесса, отсутствии возможности организовать ингаляционную терапию. Добавление системного антибиотика целесообразно при недостаточно отработанной технике ингаляций у маленьких детей. Следует принимать во внимание и вопросы безопасности. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с сохранной функцией почек ингаляционное применение тобрамицина 600 мг в сутки признано безопасным [68]. Установлено, что эрадикационная терапия не всегда бывает успешной [67, 68]. В этих случаях рекомендуется внутривенная терапия с последующим назначением ингаляционных антибактериальных препаратов. Для эрадикации можно выбрать одну из схем, описанных ниже.

Таблица 3

Схемы эрадикационной антибактериальной терапии при первом высеве синегнойной палочки (Необходимо выбрать одну из схем терапии в зависимости от возможностей лекарственного обеспечения, регулярности наблюдения и обследования пациента.)

<p>1-я схема Проведение санитарно-эпидемических мероприятий (см. Раздел 4.4)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. 2-й месяц – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного высева. 3-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. 4-й месяц – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного высева. 5-й месяц – тобрамицин в ингаляциях – Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. Отрицательный посев мокроты – стоп-терапия.
<p>В случае положительного высева после первого месяца ингаляций тобрамицином:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ингаляции коллистиметата натрия (Колистин) 1-2 млн х 2 раза в день 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. Ингаляции тобрамицина (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день) 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения. При сохраняющемся высеве синегнойной палочки – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности действия. Затем продолжение чередования ингаляций коллистиметат натрия (Колистин) 1-2 млн х 2-3 раза в день с тобрамицином (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день) в течение 3 мес. При сохраняющемся высеве синегнойной палочки: <ol style="list-style-type: none"> ингаляции тобрамицина (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день) циклами по 28 дней 6 курсов в год или ингаляции коллистиметата натрия (Колистин) 1-2 млн х 2-3 раза в день постоянно или чередование коллистиметата натрия (Колистин) 1-2 млн х 2 раза в день с тобрамицином (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день), 6 курсов в год каждого.

2-я схема

Проведение санитарно-эпидемических мероприятий (см. раздел 4.4)

- 1-й месяц
 - Ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сутки в 2 приема 1 мес.
 - Коллистиметат натрия (Колистин) в ингаляциях 1 (2) млн х 2 раза в день 1 мес
 - Посев мокроты через 7-10 дней после окончания лечения. В случае отрицательного высева в группе детей до 3 лет без признаков поражения бронхолегочной системы терапию можно прекратить. Бактериологический контроль проводить ежемесячно до 6 мес.
- 2-3-й месяц – коллистиметат натрия (Колистин) в ингаляциях 1 (2) млн х 2 раза в день 2 мес. Ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сут в 2 приема 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
- При отрицательном высеве – продолжение ингаляций коллистиметата натрия (Колистин) в ингаляциях 1 (2) млн х 2 раза в день 3 мес. При сохраняющемся отрицательном высеве – стоп-терапия.
- При сохраняющемся высеве синегнойной палочки – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности флоры действия.
- После курса внутривенной терапии продолжить чередование ингаляций тобрамицина (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день) 28 дней, с коллистиметатом натрия (Колистин) 1 (2) млн х 2 раза в день, 1 мес в течение 3 мес (2 курса тобрамицина и 1 курс коллистиметата натрия).
- При сохраняющемся высеве синегнойной палочки терапия назначается по одному из нижеперечисленных вариантов с учетом чувствительности:
 - Ингаляции тобрамицина (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день) циклами по 28 дней, 6 курсов в год.
 - Ингаляции коллистиметата натрия (Колистин) 1-2 млн х 2-3 раза в день постоянно.
 - Чередование коллистиметата натрия (Колистин) 1-2 млн х 2 раза в день с тобрамицином (Брамитоб 300 мг х 2 раза в день или Тоби Подхалер 112 мг х 2 раза в день), по 6 курсов в год каждого. Назначается при появлении мукоидной формы *P. aeruginosa* и/или увеличении степени обсемененности.

Таблица 4. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции*

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

* По данным [1, 18, 45, 46, 63, 76, 71-74]

10.5. Стратегия антибиотикотерапии *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции при МВ

При интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная АБТ позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин в форме порошка или раствора тобрамицина (Брамитоба) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов АБТ и улучшить показатели функции внешнего дыхания (Табл. 4).

Кроме того, отрицательный результат бактериологического исследования не всегда означает 100% эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa*. В результате существенного подавления роста микроорганизмов идентификация *Pseudomonas aeruginosa* может быть затруднительной. В этой связи рациональным является проведение ингаляционной терапии тобрамицином в течение 6–12 месяцев в зависимости от клинико-функционального состояния респираторного тракта пациента и результатов посева [69, 70].

В случае неудачи эрадикационной терапии должна быть предпринята вторая попытка лечения с использованием системных внутривенных антибиотиков или ингаляционных, и/или пероральных, что менее предпочтительно. Бактериологический контроль должен проводиться не ранее чем через 1–2 недели после окончания курса терапии. При отсутствии эрадикации после внутривенной терапии показана схема лечения, соответствующая хронической синегнойной инфекции.

11. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex*

С 90-х гг. в центрах муковисцидоза РФ появились сообщения об участвовавших случаях посева из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex*. На сегодняшний день доказано, что инфицирование *Burkholderia cepacia complex* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз [75–77]. Высокая вирулентность *Burkholderia cepacia complex* требует немедленного терапевтического вмешательства. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *Burkholderia cepacia complex* с применением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции [78].

При выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса, необходимо руководствоваться следующим [79–81]:

- 1) комбинация из трех препаратов является более эффективной, курс от 3-х недель и более;
- 2) целесообразной является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов;
- 3) наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, ко-тримоксазол, пиперациллин/тазобактам, доксициклин и цефтазидим. Для оптимизации исходов сепсис-синдрома рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола [77, 78]. Эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема и тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 недель и более (см. Табл. 4) [45, 79];
- 4) эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами – ко-тримоксазолом, и/или доксициклином, и/или хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex* рекомендуется прием таблетированных форм ко-тримоксазола;
- 5) большинство микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* демонстрирует резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к колистину и АМГ. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина [45, 79, 80];
- 6) в ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Для детей старше 12 лет и взрослых Европейским и Североамериканским консенсусами рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меропенема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования (уровень доказательности низкий, класс рекомендаций – D) [81].

Возможно применение ацетилцистеина – тиамфеникола в ингаляциях (класс рекомендаций – D). Об эрадикации *Burkholderia cepacia complex* можно судить только через год после последнего посева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты.

В отношении больных, высевающих *Burkholderia cepacia complex*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

12. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

Роль *Achromobacter spp.* при МВ окончательно не определена, в связи с чем четкой стратегии относительно сроков и объема лечения не разработано. Повторный посев *Achromobacter spp.*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции [82]. К возникновению заболевания предрасполагает иммунодефицит.

Общие правила антимикробной терапии:

- 1) при первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14–21 день. Назначается внутривенная терапия и в ингаляциях колистином на 3 месяца, возможно с пероральными антибиотиками. Можно использовать ко-амоксиклав (ко-тримоксазол) в течение 1 месяца и ингаляции колистина в течение 3 месяцев;
- 2) при хронической инфекции используются длительно ингаляции колистина (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции меропенема (2-я линия);
- 3) *Achromobacter spp.* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленки, объясняющей неудачу антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции;
- 4) согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (см. Табл. 4) [80, 83].

Таблица 5. Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза (дети)	Суточная доза (взрослые)	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим	300 мг/кг	9-12 г	Внутривенно	3
Цефтазидим	В возрасте до 2 мес: 25-50 мг/кг/сут, старше 2 мес: 50-100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем	120 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Меропенем	250-500 мг	–	Ингаляции	2
Пиперациллин/Тазобактам	400-500 мг/кг	13,5	Внутривенно	3
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутривенно и внутрь	3
Доксициклин (старше 12 лет)	100-200 мг	1 день – 200 мг, затем 100 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь внутривенно	3-4
Флуимуцил-антибиотик (тиамфеникол)	500-1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия*	2-4 млн ЕД	2-4 млн ЕД	Ингаляции	2

* Для *Achromobacter xylosoxidans*

13. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Stenotrophomonas maltophilia*

Распространенность *Stenotrophomonas maltophilia* очень варьируется, достигая в некоторых центрах МВ 25% [84]. Данные о ее клинической значимости противоречивы. Хроническая инфекция *Stenotrophomonas maltophilia* является предиктором более частых обострений легочной инфекции, но не оказывает существенного негативного влияния на легочную функцию [85]. В этой связи вопрос о необходимости первичной эрадикации этого возбудителя не рассматривается. Особенности АБТ представлены в Таблице 5.

Таблица 6. Антибиотики, применяемые при высеве *Stenotrophomonas* spp.

Название препарата	Суточная доза (дети)	Суточная доза (взрослые)	Способ введения	Кратность введения
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутривенно и внутрь	2-3
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь	3-4
Цефтазидим	150 мг/кг	9 г	Внутривенно	3
Цефтазидим	2 г/сут	2 г	Ингаляции	2
Пиперациллин/Тазобактам	400 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	4
Ципрофлоксацин	30 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Ципрофлоксацин	50 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2

- 1) *Stenotrophomonas maltophilia* характеризуется отсутствием чувствительности к карбапенемам, высоким уровнем резистентности к азтреонаму, АМГ, тазобактаму, колистину;
- 2) наиболее активным в отношении большинства изолятов является ко-тримоксазол;
- 3) лечение зависит от клинической ситуации. При легких проявлениях бронхолегочного процесса возможно пероральное назначение антибиотика (ко-тримоксазол, хлорамфеникол). Для детей старше 12 лет может быть назначен в качестве альтернативы доксициклин;
- 4) так как ко-тримоксазол обладает бактериостатическим действием, то при лечении клинически значимых инфекций требуется комбинация препаратов с бактерицидным действием и назначение внутривенной АБТ. Рациональной является комбинация ко-тримоксазола с тикарциллином-клавуланатом или цефтазидимом [80];
- 5) курс терапии составляет 2-4 недели.

Клинических исследований, определяющих наиболее эффективные режимы АБТ при повторных высевах, не проводилось.

14. Ингаляционная терапия хронической инфекции дыхательного тракта при МВ

Ингаляционная терапия разработана для эрадикации (п. 10.4) и терапии хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (п. 10.5 – контроль за инфекцией) [86]. При хронической инфекции используют тобрамицин в форме раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг) или в форме порошка (Тоби Подхалер, 112 мг) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыва, всего 6 курсов в год (уровень доказательности рекомендаций – высокий, класс рекомендаций – А) или раствор колисти-метата натрия (Колистин) 2-4 млн ЕД в сутки постоянно. Азтреонам (Causton Aztreonam lysine производства Corus Pharma, Inc.) – антибактериальный ингаляционный препарат для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе. В РФ назначается индивидуально при непереносимости тобрамицина и колистина или резистентности к ним. Суточная доза – 75 мг 3 раза в день, всего 225 мг в день. Потребность в год: 6 курсов по 28 дней. При отсутствии данных препаратов возможно временное использование растворов для внутривенного применения ингаляционно: гентамицина, амикацина или бруламицина (Табл. 6). При микозах возможно применение амфотерицина, при *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cepacia complex* – флуимуцила или антибактериальных препаратов для внутривенного введения (на основании зарубежных консенсусов и российского опыта) (Табл. 7). Однако в настоящее время нет доказательных исследований по их применению [20]. Характеристика доказательности рекомендаций рассматривалась нами согласно общепринятой методике (Табл. 8).

Таблица 7. Ингаляционные антибиотики при хронической инфекции дыхательного тракта у больных муковисцидозом

Препарат	Разовая доза	Кратность в сутки	Флора	Примечание
Амикацин, раствор для в/в инъекций	6-12 лет: 250 мг >12 лет: 500 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Амфотерицин*	1000-2000 МЕ/кг веса в сутки в 1-2 приема	2	При аспергиллезе, кандидозе	50 000 МЕ (1 флакон) развести в 10 мл воды для инъекций. В 1 мл 10 000 МЕ
Бруламицин, раствор для в/в инъекций	<2 лет: 40 мг 2-8 лет: 80 мг >8 лет: 160 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Гентамицин раствор для в/в инъекций	<2 лет: 40 мг 2-8 лет: 80 мг >8 лет: 160 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Минимальный объем при ингаляциях – 3 мл (развести в 0,9% NaCl)
Колистин*	<6 лет: 1 млн ЕД >6 лет: 2 млн ЕД	2-3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Азтреонам	75 мг	3	<i>P. aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Тобрамицин раствор (Брамитоб)*	300 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Готовый раствор
Тобрамицин пудра (Тоби Подхалер)*	112 мг (4 капсулы)	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Вдыхать по 4 капсулы на прием
Цефтазидим, раствор для в/в инъекций	1 г	2	<i>Burkholderia cepacia</i>	Разводить в 3 мл воды для инъекций
Меронем, раствор для в/в инъекций	6-12 лет: 125 мг >12 лет 250 мг	2	<i>P. aeruginosa</i>	Смешать 500 мг с 0,9% NaCl (хранить в разведенном виде не более 18 часов)
Ацетилцистеин-тиамфеникол*	>1 год: 125 мг До 12 лет: 250 мг >12 лет: 500 мг	2	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	Разводить согласно инструкции

Примечание: * Ингаляционные формы антибиотиков

15. Рекомендации для назначения АБТ с учетом критериев доказательной медицины

Рекомендации по применению АБТ представлены в Таблице 8 согласно Североамериканскому консенсусу 2007 г. и 2013 г. [12, 20] с учетом характеристики доказательности рекомендаций (Табл. 8).

Таблица 8. Рекомендации для назначения антибактериальной терапии при муковисцидозе*

Терапия	Рекомендация	Уровень доказательности рекомендации	Оценка рекомендации	Класс рекомендации
Терапия ингаляционным тобрамицином при средней тяжести и тяжелом течении заболевания (Брамитоб)**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, от умеренной до тяжелой степени поражения легких и с хроническим высевам синегнойной палочки, настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для улучшения функции легких и качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Высокий	Значительный	А

Терапия ингаляционным тобрамицином при легкой степени тяжести заболевания (Брамитоб)**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и хроническим высевом синегнойной палочки, настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для снижения частоты обострений	Средний	Средний	B
Использование азитромицина при хроническом высева <i>P. aeruginosa</i>	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и хроническим высевом <i>P. aeruginosa</i> , настоятельно рекомендуется использовать для улучшения функции легких и снижения частоты обострений	Высокий	Средний	B
Профилактическое использование антистафилококковых антибактериальных препаратов	Для людей с МВ не рекомендуется профилактическое использование таблетированных антистафилококковых антибиотиков для улучшения функции легких, качества жизни и снижения частоты обострений	Средний	Отрицательный	D
Другие ингаляционные антибиотики	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом <i>P. aeruginosa</i> доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать за или против длительного употребления других ингаляционных антибиотиков (т.е. карбенициллин, цефтазидим, колистин, гентамицин) для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Низкий	-	I
Применение таблетированных антибактериальных препаратов против <i>P. aeruginosa</i> в виде монотерапии	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом <i>P. aeruginosa</i> недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать за или против рутинного применения длительно таблетированных антисинегнойных антибиотиков для улучшения функции легких и качества жизни, а также снижения частоты обострений	Низкий	-	I
Азитромицин у больных без <i>P. aeruginosa</i>	Для людей с МВ от 6 лет и старше без хронического высева <i>P. aeruginosa</i> рекомендуется длительное использование азитромицина для снижения частоты обострений	Средний	Незначительный	C
Применение антистафилококковых антибактериальных средств внутрь при хронической <i>Staphylococcus aureus</i> -инфекции	Для людей с МВ от 6 лет и старше с хроническим высевом <i>Staphylococcus aureus</i> недостаточно доказательств для рекомендаций за или против рутинного применения таблетированных антистафилококковых препаратов для улучшения функции легких, качества жизни и снижения частоты обострений	Низкий	Незначительный	I

Примечание:

* Рекомендации сделаны по итогам 6898-ми уникальных исследований и основаны на обзоре 137 статей, описывающих 84 исследования, из которых 57 были включены в рекомендации 2007 [12, 85 Internet address: www.atsjournals.org]

** Тяжесть заболевания легких определяется по ОФВ1 следующим образом: нормальная – 90% от должного; легкие нарушения – 70-89% от должного; умеренные нарушения – 40-69% и тяжелые нарушения – менее 40% от должного [12].

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
- Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. Clin. Microbiol. Infect. 2012; 18 (6): 567–74.
- Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз – медико-социальная проблема. М., Ярославль: Печатный дом, 2013.
- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. 2009; 5: 15–20.
- Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. The ISME Journal. 2011; 5 (1): 20–9.
- Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediat. Scand. 1982; 301 (Suppl.): 33–54.
- Lahiri T, Waltz DA. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 2001; 108 (4): 62.
- Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: S304–8.
- Alan R, Smyth, Scott C Bell, Snezana Bojcin, et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014; 13: 23–42.
- Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 24–30.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
- Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 957–69.
- Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Pediatr. Pulmonol. 2001; 32: 277–87.
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur. Respir. 2007; 29: 522–6.
- Berezin E. Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree. Infection. 1987; 15: 288–94.
- Prandota J. Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. Drugs. 1988; 35: 542–78.
- Vic P, Ategbro S, Turck D, et al. Efficacy, tolerance, and 763 antibiotic therapy against *P. aeruginosa* in CF pharmacokinetics of once daily tobramycin for *Pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1998; 78: 536–9.
- Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009.
- Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 802–8.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–9.
- Lietman PS. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis; β -lactam antibiotics. Chest. 1988; 94: 115–8.
- Smith MJ, White LO, Bowyer H, et al. Pharmacokinetics and sputum penetration of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. Antimicrob. Agents Chemother. 1986; 30: 614–6.
- Hunt BE, Weber A, Berger A, et al. Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 34–9.
- Levy J, Smith AL, Koup JR, et al. Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. J. Pediatr. 1984; 105: 117–24.

25. Levy J. Antibiotic activity in sputum. *J. Pediatr.* 1986; 108: 841–6.
26. Ramphal R, Lhermitte M, Filliat M, Roussel P. The binding of anti-pseudomonal antibiotics to macromolecules from cystic fibrosis sputum. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988; 22: 483–90.
27. Grimwood K, To M, Rabin HR, Woods DE. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 41–7.
28. Shibl A. Effect of antibiotics on production of enzymes and toxins by microorganisms. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5: 865–75.
29. Dalhoff A, Doering G. Interference of ciprofloxacin with the expression of pathogenicity factors of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Adam D, Hahn H, Opferkuch W, eds. *The Influence of Antibiotics on the Host-parasite Relationship II*. Berlin: Springer, 1985: 246–55.
30. Regaard AR, Bjuro K, Bukholm G, Berdal BP. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors: modifications by subinhibitory concentrations of carbenicillin or gentamycin. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* 1986; 94: 63–8.
31. Cantin AM, Woods DE. Protection by antibiotics against myeloperoxidase-dependent cytotoxicity to lung epithelial cells *in vitro*. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 38–45.
32. Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST, et al. Adaptive resistance to tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37: 1155–64.
33. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1: 238–43.
34. De Groot R, Hack BD, Weber A, et al. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 73–8.
35. De Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 13: 228–53.
36. Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, et al. Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest.* 1987; 92: 844–8.
37. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, et al. Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 142–5.
38. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6: 1111–26.
39. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediat. Scand.* 1983; 72: 651–7.
40. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 29–34.
41. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 937–43.
42. Ratjen F, Doring G, NiKolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001; 358 (9286): 983–4.
43. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (2): 125–34.
44. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60: 67–74.
45. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2014. www.rbht.nhs.uk/childrencf (дата обращения: 10.06.2014).
46. Cystic Fibrosis in children and adults. The Leeds Method of Management. November 7, 2008, St. James's University Hospital, UK.
47. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ, et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult with cystic fibrosis. *Lancet.* 1987; 1: 235–7.
48. Shalit I, Stutman HR, Marks MI, et al. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 189–95.
49. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. Ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 97–105.
50. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, et al. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1989; 8: 858–65.
51. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23: 330–5.
52. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–92.
53. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease control subjects. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2588–95.
54. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2011; 10 (1): 54–61.
55. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985; 1: 865.
56. MacLusky I, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 7: 42–8.
57. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotic treatment of initial colonization with postpones infection and prevent deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–6.
58. Ryan G, Singh MKD. Inhaled antibiotics for longterm therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Issue 3. Art. No.: CD001021. DoI: 10.1002/14651858. CD001021.pub2.
59. Hoiby N. *Pseudomonas* in Cystic Fibrosis: past, present, future. The Fourth Joseph Levy Lecture. Cystic Fibrosis Trust, Berlin, June 1998: 1–25.
60. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosae* radication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–59.
61. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (6): 523–30.
62. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, et al. Placebocontrolled, double-blind, randomized study of aerolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 88–92.
63. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841–9.
64. Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Issue 4. Art. No.: CD004197 (updated 2010) DOI:10.1002/14651858.CD004197. pub3.
65. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165: 847–56.
66. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 610–23.
67. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *P. aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34.
68. Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2001; 139: 572–7.
69. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 60 (2): 67–4.

70. Sorde R, Pahissa A, Rello J. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infect. Drug Resistance*. 2011; 4: 31–41.
71. Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 1997; 23: 330–5.
72. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J. Antimicrob. Chemother*. 1987; 19: 831–38.
73. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol*. 1987; 6: 618–22.
74. Jensen T, Pederson SS, Hoiby N, et al. Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. *Antibiot. Chemother*. 1989; 42: 237–46.
75. Amelina E, Cherniak A, Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstracts 20th ERS Annual Congress. Spain, Barcelona, September 18–22, 2010. *Eur. Respir. J*. 2010; 36 (Suppl. 54): 885s: 4807.
76. Sousa SA, Ramos CG, Leita JH. *Burkholderia cepacia complex*: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. *Int. J. Microbiol*. 2011; 2011. Pii: 607575. Doi: 10.1155/2011/607575. Epub 2010 Aug 3.
77. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. *Молекулярная генетика*. 2013; 2: 22–30.
78. Etherington C, Peckham DG, Conway SP, et al. *Burkholderia cepacia complex* infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? *J. Cyst. Fibrosis*. 2003; 2: 220–1.
79. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, et al. Can early *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2011; 1: 18.
80. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012; 11: 461–79.
81. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia complex*. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 305–8.
82. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros*. 2010; 9 (1): 51–8.
83. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. Respiratory infection. *Cystic Fibrosis*. 3 ed. M. Hodson, D. Geddes, A. Bush, eds. London: Edward Arnold, 2007: 137–57.
84. De Vrankrijker AMM, Wolfs TFW, Van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev*. 2010; 11 (4): 246–54.
85. Waters V, Yau Y, Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 635–40.
86. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (6): 562–83.

Организация внутривенной антибактериальной терапии на дому или в дневном стационаре

Традиционно в России внутривенная терапия считалась стационарным делом, что вело к необходимости частых и длительных госпитализаций больных. Пребывание в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов, особенно значимых для ребенка, – стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий, риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов. Кроме того, пребывание больного в стационаре обходится значительно дороже, чем амбулаторное лечение.

Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой: за 1 год в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии устанавливается более 500 млн периферических венозных катетеров. Однако эта процедура требует повышенной осторожности от медицинского персонала и от пациента, так как связана с вмешательством в целостность сердечно-сосудистой системы и несет высокий риск осложнений. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер может стать практически безопасным, если будут соблюдены основные условия: метод должен не изменяться от случая к случаю, а стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером.

Исходя из вышеизложенного, во многих странах получила распространение практика переноса части традиционно госпитальных процедур в амбулаторные условия, т.е. ориентиры в оказании помощи смещаются от дорогостоящей стационарной к менее затратной и эффективной амбулаторно-поликлинической. В России эти перемены в первую очередь должны коснуться хронических больных, которые постоянно нуждаются в медицинской помощи для выполнения ежедневных процедур. Стратегическая задача отечественного здравоохранения – комплексное лечение по месту жительства – находит решение при ряде сложных хронических патологий, включая муковисцидоз.

Лечение больных муковисцидозом носит комплексный характер и включает в себя частые лечебные и профилактические курсы антибактериальной терапии. В среднем каждый больной с хронической синегнойной инфекцией получает 3–4 курса такого лечения в год, иногда чаще. Некоторые антибиотики могут назначаться внутрь, но их выбор ограничен, учитывая полирезистентность к антибиотикам наиболее распространенного микробного патогена *Pseudomonas aeruginosa*. Во многих случаях назначаемые препараты требуют внутривенного введения.

Во всех специализированных центрах муковисцидоза Европы и Северной Америки и в Российском центре муковисцидоза проводится внутривенная антибактериальная терапия в домашних условиях с постановкой периферического венозного катетера.

Российским центром муковисцидоза проведен фармакоэкономический анализ оказания лечебно-реабилитационной помощи детям с МВ. Показано, что лечение в амбулаторных условиях (включая дневной стационар) и/или домашних условиях при явных психологических и медицинских преимуществах имеет и значительный экономический эффект. В настоящее время хроническая инфекция, вызванная синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), наблюдается у 80–85% больных МВ взрослых и у 45–50% больных детского возраста. Последняя играет решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений. В Московском регионе сотрудниками отделения внедрены в практику стационарзамещающие технологии – активное диспансерное наблюдение больных муковисцидозом и внутривенная антибиотикотерапия на дому. Многолетний опыт работы крупнейшего Центра муковисцидоза в РФ показал, что большинство пациентов с муковисцидозом при правильно организованной системе наблюдения могут получать всю необходимую терапию в амбулаторных условиях и не нуждаются в госпитализации. Свидетельство тому – неуклонный рост медианы выживаемости больных муковисцидозом Московского региона, составляющей в настоящее время 39,5 года.

Подготовка для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Возможность проведения курса на дому обсуждается родителями больного ребенка с лечащим врачом и медсестрой. Учитываются различные факторы: состояние ребенка, место жительства семьи, возможность поддержки специалистами Центра, возможности семьи в проведении курса на дому (обеспечение необходимым оснащением), уровень коммуникабельности и образованности родителей ребенка.

При проведении внутривенной антибактериальной терапии на дому главным залогом успешного лечения становится правильный уход за катетером, который осуществляют родители ребенка, обученные в Центре муковисцидоза. Занятие по обучению технологии процедуры – разведению и введению антибиотиков, а также правилам ухода за катетером – проводит медсестра процедурная или медсестра с высшим образованием с каждой семьей индивидуально. Иногда требуется несколько занятий. Тщательная подготовка приносит большую пользу. Главная цель обучения – уверенность в компетентности родителей перед началом курса. Во время обучения некоторые родители решают, что предлагаемая методика слишком сложна, тогда предпочтение отдается стационарному лечению. Если же обучение было успешным, родители закупают или

получают по рецептам необходимое оборудование, согласно методическим рекомендациям (памятке), которую они получают в Центре муковисцидоза. Родителям сообщаются номера телефонов Центра и медсестры, по которым всегда можно получить ответы на возникающие вопросы. Родители получают объективную информацию о возможных местных осложнениях катетеризации и путях их решения. Перед курсом внутривенной терапии больной ребенок вместе с родителями приглашается в Центр, где наряду с осмотром проводится обязательное первичное обследование (антропометрия, исследование функции внешнего дыхания, пульсоксиметрия, микробиологическое исследование мокроты, клинический анализ крови), ставится периферический венозный катетер. Первое введение препарата проводится в Центре под наблюдением врача. Патронаж медсестрой Центра проводится в среднем 3 раза в 2 недели стандартного курса лечения. Наблюдение фиксируется в специально разработанном листе патронажа. Во время лечения больные ведут процедурный лист, копия которого направляется в районную поликлинику по месту жительства. По окончании лечения проводятся повторный врачебный осмотр, необходимое обследование и удаление катетера.

Показания для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Со стороны больного:

- Обострение бронхолегочного процесса средней и легкой степени тяжести
- Наличие в анамнезе одного и более курсов антибактериальной терапии в стационаре
- Применение назначенных антибактериальных средств ранее без нежелательных побочных реакций (при установке катетера и введении первый раз препарата в условиях дневного стационара или стационара на дому)
- При применении антибактериального средства впервые у данного больного первое введение препарата рекомендуется проводить в условиях процедурного кабинета лечебного учреждения.

Со стороны родителей:

- Овладение навыками проведения данной процедуры
- Информированность о видах нежелательных побочных реакций и их терапии
- Наличие лекарственных препаратов для терапии нежелательных побочных реакций

Со стороны врача и медицинской сестры:

- Информированность о рекомендациях по проведению терапии врача Центра муковисцидоза
- Владение навыками катетеризации вены
- Наличие аптечки для оказания неотложной помощи при введении антибактериального средства больному впервые
- Присутствие при первом введении антибактериального препарата

Противопоказания для проведения внутривенной антибактериальной терапии

Со стороны больного:

- Тяжелое состояние, требующее терапии в условиях терапевтического, хирургического стационара или реанимационного отделения
- В анамнезе тяжелые нежелательные побочные реакции на антибактериальные средства или лекарственная аллергия
- Неадекватное поведение больного
- Низкая мотивация на лечение
- Низкий образовательный уровень

Со стороны родителей:

- Неадекватное поведение родителей
- Низкая мотивация на лечение ребенка
- Низкий образовательный уровень
- Отказ от подписания информированного согласия

Со стороны врача и медицинской сестры:

- Отсутствие рекомендаций врача Центра муковисцидоза по проведению терапии в амбулаторных условиях

Для обеспечения частых курсов внутривенной терапии у больных муковисцидозом в России используются периферические венозные катетеры и системы Port.

Методика катетеризации

Катетеризация вен и первое введение препарата проводятся только в условиях стационара под наблюдением специалистов Центра муковисцидоза. Стерильный набор для проведения катетеризации включает стерильный лоток, силиконовый катетер необходимого размера, переходник к катетеру, ножницы, стерильные ватные шарики и салфетки, специальную липкую фиксирующую повязку, 70% спирт для обработки места пункции, стерильные перчатки, жгут, бинты, пеленку, шприц с гепаринизированным раствором (1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора).

Перед постановкой катетера обрабатывают руки, надевают стерильные перчатки, выбирают подходящую вену. Правильно выбранный венозный доступ является существенным моментом внутривенной терапии. Учитываются простота доступа к месту пункции и пригодность сосуда для катетеризации. Предпочтение отдается более дистальным венам (предплечье, кисть). Переходник и катетер заполняются гепаринизированным раствором. На плечо выше локтевого сгиба накладывается жгут. Место пункции тщательно обрабатывается спиртом, площадью чуть больше той, которую закроет фиксирующая повязка. Захват катетера осуществляется тремя пальцами, после прокола кожи канюлю вводят в сосуд. О попадании кончика канюли в вену сигнализирует появление крови в индикаторной камере катетера. Стиллет фиксируется, а пластиковая часть канюли медленно до конца сдвигается в вену. Стиллет удаляется, и вена пережимается на всем протяжении для снижения кровотечения, жгут снимается, затем присоединяется переходник. Кожу руки очищают от крови. На место пункции накладывается фиксирующая повязка. Катетер забинтовывается стерильным бинтом, переходник с заглушкой при этом остается на поверхности. Сверху накладывается еще одна повязка, закрывающая переходник, которая снимается перед каждым введением препарата. Если катетер находится в области лучезапястного или локтевого сустава, то применяется фиксирующая лангета.

Замена катетера производится по мере необходимости, т.е. катетер сохраняется на весь курс или до тех пор, пока он не инфицирован и нормально функционирует в вене. Используя высококачественные периферические катетеры, а также обеспечив качественный уход за катетером в домашних условиях, мы добились отличных результатов: за 2 недели стандартного курса лечения у 37% детей смены катетера не требовалось. При четком постоянном соблюдении инструкций по уходу за периферическим венозным катетером выполнение родителями инфузий антибактериальных препаратов происходит без осложнений и технических трудностей.

Родителям, проводящим курс внутривенной терапии на дому, предлагаются следующие рекомендации

Введение препарата

1. Убедитесь в полном понимании того, что вы будете делать. В случае возникновения вопросов обязательно обратитесь за советом к медицинской сестре Центра муковисцидоза лично или по телефону.
2. Проверьте срок годности всех изделий и препаратов.
3. Дважды тщательно вымойте руки с мылом. Особое внимание уделяйте ногтевым пластинкам и межпальцевым промежуткам.
4. Постелите на стол чистую, свежую пеленку или полотенце.
5. Приготовьте 3 шприца с растворами: в 20-миллилитровый шприц наберите антибиотик, в 10-миллилитровый – физиологический раствор, в 5-миллилитровый – гепаринизированный раствор. При вертикальном положении шприцев удалите из них воздух.
6. Протрите руки спиртом.

7. Снимите верхний бинт и протрите наружную поверхность заглушки катетера спиртом.
8. Внимательно осмотрите переходник катетера, убедитесь в отсутствии в нем пузырьков воздуха.
9. Снимите заглушку и осторожно положите ее, не касаясь внутренней поверхности, в стерильный пакет от шприца или прикрутите к стерильной иголке. Можно хранить заглушку в емкости со спиртом.
10. Из шприца с физиологическим раствором осторожно введите в переходник небольшое количество жидкости, убедитесь, что катетер проходим и не подтекает.
11. Если нарушений со стороны катетера не обнаружено, продолжайте вводить в переходник физиологический раствор, пока не введете 5 мл, т.е. половину объема. Пользуйтесь при смене шприцев трехходовым краном на переходнике.
12. Смените шприц и медленно введите антибиотик.
13. Снова смените шприц и введите оставшийся объем физиологического раствора.
14. По окончании сделайте «гепариновую пробку» – введите в переходник 2-3 мл гепаринизированного раствора (раствор готовится из расчета: 1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора, хранится в холодильнике в течение суток, затем готовится новый раствор).
15. Осторожно плотно прикрутите заглушку к переходнику.
16. Закройте переходник повязкой.
17. Выбросите мусор в недоступное для детей место.

Ежедневный уход за катетером

Помните, что только качественный уход за катетером и ваше внимание являются главными условиями успешности проводимого лечения. Время, потраченное на тщательную подготовку, никогда не бывает потерянным!

1. Каждое соединение катетера – это ворота для проникновения инфекции. Избегайте многократного прикосновения руками к оборудованию. Соблюдайте стерильность.
2. Чаще меняйте стерильные заглушки, никогда не пользуйтесь заглушками, внутренняя поверхность которых была инфицирована.
3. Для продления функционирования катетера в вене дополнительно промывайте катетер физиологическим раствором днем, между утренним и вечерним введениями антибиотика. После введения физиологического раствора не забудьте ввести гепаринизированный раствор.
4. Внутреннюю и наружную повязки меняйте ежедневно.
5. Регулярно осматривайте место пункции во избежание возникновения осложнений со стороны катетера. При появлении отека, покраснения, местного повышения температуры, непроходимости, подтекания, а также при болезненных ощущениях при введении препаратов свяжитесь с медсестрой Центра муковисцидоза, прекратите введение препарата. Ни при каких обстоятельствах не пытайтесь промыть катетер самостоятельно, так как кончик катетера может оказаться закупоренным тромбом и оторвавшийся тромб попадет в кровеносное русло. Снять катетер и заменить его на новый может только медицинский работник в условиях стационара!
6. При смене лейкопластырной повязки запрещается пользоваться ножницами. Существует опасность для катетера быть отрезанным, что приведет к попаданию катетера в кровеносную систему.
7. Внимательно следите за маленьким ребенком, который неосознанно может снять повязку и повредить катетер.
8. Предупредите воспитателя или учителя, если ребенок будет посещать детский сад или школу, объясните им суть проводимого лечения.
9. После удаления катетера на место пункции накладывается небольшая стерильная повязка. Не удаляйте повязку и не мочите место катетеризации в течение суток.
10. При появлении побочных реакций на препарат (бледность, тошнота, сыпь, затруднение дыхания, подъем температуры) вызовите «скорую помощь» и свяжитесь с лечащим врачом и медсестрой Центра муковисцидоза или участковым врачом.
11. Во время курса внутривенной антибактериальной терапии на дому не забывайте вести процедурный лист, полученный в Центре муковисцидоза.

Нам представляется совершенно необходимым подчеркнуть как достоинства, так и недостатки внутривенной антибактериальной терапии на дому.

Достоинства

Любая возможность избежать госпитализации и проведения лечения в амбулаторных условиях имеет множество неоспоримых преимуществ – при условии, что качество лечения не страдает.

Первое преимущество – психологическое

Пребывание ребенка в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов: стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий. Хорошо известен термин «госпитализм», обычно применяемый для комплекса нарушений психоэмоционального развития детей, перенесших длительные и/или частые госпитализации, особенно без сопровождения родителей. Поэтому в отделения муковисцидоза пациенты госпитализируются с одним из родителей. Можно встретить и другие неблагоприятные психологические последствия госпитализации. Может сформироваться неадекватное представление о болезни и своем состоянии, возникшее в процессе общения и наблюдения за другими больными детьми, которое затрудняет процесс лечения, особенно у подростков. Обсуждение состояния ребенка, его прогноза и лечения в его присутствии очень часто пугает детей. Присутствие ребенка при случаях смерти или возникновении тяжелых осложнений также не способствует формированию положительных эмоций.

Частые пропуски школьных занятий приводят к трудностям в школьном коллективе, изолированности от сверстников, невозможности поддерживать дружеские отношения, плохой успеваемости и – вследствие всего этого – низкой самооценке и депрессии. Плохая успеваемость нередко может служить барьером к получению дальнейшего образования и профессии.

Второе – клиническое

При сравнении с контрольной группой детей, получавших внутривенную терапию в стационаре, мы выявили:

- отсутствие перекрестной инфекции в основной группе (важно отметить, что среди всех больных, наблюдающихся в стационарных условиях, *Pseudomonas aeruginosa* встречается у 74% из них, в то время как у детей, находившихся на активном диспансерном наблюдении с проведением антибактериальной терапии на дому, высеив *Pseudomonas aeruginosa* снизился до 36%);
- одинаковую положительную динамику со стороны бронхолегочной системы (по аускультативным данным, клиническому анализу крови и показателям ФВД – функция жизненной емкости легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, пикфлоуметрия – продемонстрирована аналогичная тенденция – улучшение показателей после лечения при отсутствии разницы между стационарной и амбулаторной помощью);
- большую прибавку (на 17%) в массе тела в амбулаторной группе по сравнению со стационарной;
- продолжительность функционирования в вене периферического катетера в амбулаторной группе была длительнее, чем в контроле. Таким образом, внутривенное введение антибиотиков в домашних условиях оказалось равноценным по эффективности таковому в стационаре. При этом стоимость курса лечения на дому более чем в 2 раза дешевле стационарного.
- Определен юридический статус методики в связи с Приказом МЗ РФ от 05.02.2013 г № 1206н. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе».

Недостатки

Плохое оснащение службы внутривенной антибактериальной терапии на дому (опыт Российского центра убеждает в необходимости использования специального автотранспорта, закрепленного за этой службой; широкое и прочное внедрение этого метода в жизнь предполагает дополнительное финансирование и введение ряда штатных единиц).

Отказ родителей и ребенка от госпитализации даже при тяжелых обострениях (родители неадекватно оценивают тяжесть состояния и опасность последствий обострения).

Отсутствие тесной связи с поликлиникой по месту жительства ребенка.

В 2000 г. согласно Распоряжению № 353-р «О проведении подготовки средних медицинских работников детских городских поликлиник по повышению качества оказания медицинской помощи больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях, в условиях «дневного стационара» Комитет здравоохранения совместно с Российским центром муковисцидоза провел циклы подготовки процедурных медицинских сестер 163-х детских городских поликлиник Москвы. В программу подготовки сестер были включены следующие темы:

- Опыт активного диспансерного наблюдения больных муковисцидозом в городе Москве.
- Показания для проведения курсов внутривенной антибактериальной терапии больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях и условиях «дневного стационара».
- Устройство и виды периферических венозных катетеров, стандартный набор для катетеризации периферической вены и алгоритм постановки периферического венозного катетера и его удаления в условиях стационара.
- Проведение инфузий через периферический венозный катетер.
- Уход за периферическим венозным катетером и профилактика осложнений катетеризации.
- Патронаж больного муковисцидозом, получающего курс внутривенной антибактериальной терапии в условиях дневного стационара.

Были проведены практические занятия по уходу за периферическим венозным катетером и осуществлению через него инфузий. По окончании циклов подготовки процедурные медицинские сестры получили сертификаты.

Таким образом, на основании опыта Центра муковисцидоза (педиатрического и терапевтического) можно сказать, что введение антибиотиков больным муковисцидозом на дому – это экономически целесообразная, эффективная, безопасная стационарозамещающая технология в терапии больных муковисцидозом. Такой вариант лечения положительно воспринимается больными детьми и их родителями и может применяться для лечения нетяжелых обострений бронхолегочного процесса и плановых профилактических курсов у больных. Организация внутривенной антибактериальной терапии на дому в рамках активного диспансерного наблюдения окажет положительное влияние на улучшение лечебно-реабилитационной и медико-социальной помощи этим больным.

Литература

1. Breier S. Home intravenous therapy down under. J. Intraven. NUTS. 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl. 4): 187-93.
2. Loader L., Sewell O., Gammie S. Survey of home infusion care in England. Am. J. Hlth Syst. Pharm. 2000; 57 (Apr., suppl. 8): 763-76.
3. Poole S.M., Nowobilstfi-Vasilios A., Free F. Intravenous push medications in the home. J. Intraven. Nurs. 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl. 4): 209-15.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология. 1997; 4: 7-17.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л. А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998-2000 гг.). М., 1998.
6. Окунская Т.Н. Сестринское вмешательство на центральной вене. Мед. помощь. 1996; 9: 33-5.
7. Крапивина Г.Л., Путятин О.Б. Постановка и использование силиконовых катетеров при лечении новорожденных. Там же. 1998; 5: 32-3.
8. Шабалова Л.А., Семькин С.Ю., Иванов В.А. и др. Опыт антибактериальной терапии муковисцидоза у детей. Междунар. мед. журн. 1998; 11-12: 986-99.
9. Осипова И.А., Капранов Н.И., Иванов В.А., Стукалова А.И. Опыт организации внутривенной антибактериальной терапии на дому у больных муковисцидозом: Материалы симпозиума «Муковисцидоз-96». Педиатрия. 1997; Прил.: 34-40.

10. Осипова И.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Иванов В.А. Организация и проведение внутривенной антибактериальной терапии на дому детям, больным муковисцидозом. В кн.: Материалы Пятого Конгресса педиатров России. М.; 1999; 350-1.
11. Осипова И.А. и др. Внутривенная антибактериальная терапия у детей, больных муковисцидозом. Мед. сестра. 1999; 3: 10-2.
12. Осипова И.А. Катетеризация периферических вен. Там же. 2000; 4: 35-9.
13. www.mukoviscidoz.org
14. Красовский С.А., Черняк А.В., Никонова В.С., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Шабалова Л.А., Самойленко В.А., Усачева М.В., Семькин С.Ю., Симонова О.И., Авакян Л.В., Горина Ю.В., Кусова З.А. Выживаемость больных муковисцидозом в Московском регионе за период 2003-2012 гг. Сборник тезисов XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее». С. 53.
15. Ашерова И.К., Мизерницкий Ю.Л., Корсунский А.А. Клиническая эффективность лечения и диспансерного наблюдения детей с заболеваниями органов дыхания в условиях регионального респираторного центра. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 8. М., 2008. С. 27-53.
16. Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. Пульмонология. 2001; 11 (3): 27-31.
17. Антибиотикотерапия *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: Европейский консенсус, 2007.
18. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус, 2009.
19. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report, 2011.
20. Chronic Cystic Fibrosis Respiratory Infections: Where do we go from here? 2011.

5.3. Диета и ферментная терапия. Витамины

5.3.1. Диета при муковисцидозе

Нутритивная недостаточность является, с одной стороны, частым симптомом, с другой – осложнением муковисцидоза (МВ). Непосредственная связь нутритивного статуса с функцией легких и выживаемостью при МВ была установлена с помощью многочисленных исследований [1-6]. Поэтому диетотерапия при МВ составляет важную часть комплексного лечения. Цель диетотерапии – поддержка оптимального роста, физического и полового развития, мышечной массы, повышение мышечной силы, повышение качества жизни и улучшение выживаемости. Это подразумевает поддержание нормальных показателей индекса массы тела (ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)²) – от 18,5 до 24,99 (целевые показатели – 22 для женщин и 23 для мужчин – у взрослых) – и нормальных, соответствующих возрасту, темпов физического, полового и умственного развития детей.

Для детей до 2-х лет – перцентили, или стандартные отклонения веса и роста по возрасту (SD, Z-scores), а для детей старше 2-х лет – перцентили, или стандартные отклонения (Z-scores, SD) ИМТ, веса и роста, в соответствии с возрастом должны соответствовать возрастным нормам: 15–85 перцентилей, или стандартные отклонения (Z-scores, SD) от -1 до +1; целевые показатели – 50 перцентилей, или Z-score (SD) = 0. В идеале должны использоваться национальные стандарты, при отсутствии таковых – рекомендуются к использованию международные стандарты оценки нутритивного статуса детей, доступные на сайте Всемирной организации здравоохранения (программы WHO-Anthro для детей до 5 лет и WHO-AnthroPlus для детей 5–19 лет, 2009), <http://www.who.int/childgrowth/en/>

Мониторинг нутритивного статуса у больных МВ

Вес и рост больного должны измеряться при каждом визите в клинику. Частота визитов: для детей первых месяцев жизни – 1–2 раза в неделю, при нормальных показателях физического развития – 1 раз в месяц; для детей старше 1 года и взрослых – 1 раз в 3 месяца.

Контроль рациона диетологом проводится 1 раз в 3 месяца детям, 1 раз в 6 месяцев – взрослым, одновременно с коррекцией доз заместительной ферментной терапии.

Ежегодно всем больным повторяют исследования: общий анализ крови, глюкозу, сывороточное железо, печеночные пробы, электролиты; содержание жирорастворимых витаминов в плазме крови. При возможности необходимо оценивать содержание фосфолипидов в плазме или жирных кислот в эритроцитах.

Для пациентов без панкреатической недостаточности показано определение панкреатической эластазы-1 кала 1 раз в год. Для пациентов с панкреатической недостаточностью тяжелой степени (показатель < 100 мкг/г) дальнейшее повторное определение панкреатической эластазы-1 не имеет смысла. Всем детям старше 8 лет и взрослым следует оценивать минеральную плотность кости достоверными методами каждые 1–5 лет.

Всем детям старше 10 лет проводят оценку гликозилированного гемоглобина и, при необходимости, оральный глюкозотолерантный тест ежегодно.

Оценка функции легких (ОФВ1) проводится 1 раз в 3 месяца [7].

О значимости поддержания нутритивного статуса свидетельствуют данные регистра больных РФ за 2014 г. [8]. Показатели нутритивного статуса по стране среди детей составили: медиана (IQR) перцентилей массы тела – 28,2 (46,5), роста – 28,7 (53,5), ИМТ – 31,6 (51,0).

Показатели нутритивного статуса по стране среди взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 55,0 (14,0) кг, роста – 169,0 (13,0) см, ИМТ – 19,0 (4,0) кг/м².

Среди детей от 2-х до 18 лет медиана перцентилей ИМТ составила 31,6 (51,0): для мальчиков – 35,9 (49,6), для девочек – 28,0 (52,1). Перцентиль ИМТ < 25 наблюдался в 43% случаев: у мальчиков – в 39,5%, у девочек – в 46,7%.

Среди взрослых медиана ИМТ составила 19,0 (4,0) кг/м², для лиц мужского пола – 19,3 (3,7) кг/м², для лиц женского пола – 18,7 (4,0) кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² наблюдался в 41,7% случаев: у лиц мужского пола – в 38,7%, женского – в 45,7%, что несколько лучше, чем показатели 2013 г.

Причины недостаточности питания при МВ

1. Хроническое воспаление в бронхолегочной системе: увеличенная частота дыхания, повышенная нагрузка на дыхательную мускулатуру → повышенные энергозатраты при изначально повышенном уровне основного обмена; → выброс провоспалительных цитокинов → подавление синтеза факторов роста и стимуляция катаболизма мышечных и висцеральных белков.
2. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у 85-93% больных: мальдигестия жира, бета-каротина и полиненасыщенных жирных кислот → усиление оксидантного стресса; мальдигестия белка и крахмала → потери питательных веществ со стулом.
3. Повышенное выделение желудочного сока, снижение концентрации бикарбонатов в панкреатическом соке → снижение pH кишечного содержимого → снижение активности панкреатических и кишечных ферментов, преципитация (деактивация) солей желчных кислот.
4. Сгущение желчи → ухудшение эмульгации жира → нарушение всасывания жира.
5. Хроническое воспаление в кишке, нарушение кишечного микробиоценоза, избыток вязких гликопротеинов в пристеночном слое тонкой кишки, снижение доступности пищевых субстратов для кишечных ферментов, нарушение трофики энтероцитов и колоноцитов – мальабсорбция нутриентов [9–13].

Принципы нутритивной терапии у больного МВ

Диетотерапия для МВ подразумевает высококалорийное, с высоким содержанием белка, неограниченное по жиру питание, с адекватной ферментной заместительной терапией (у больных с панкреатической недостаточностью) и дополнительным введением жирорастворимых витаминов [7].

Нет никаких продуктов или блюд, которые были бы запрещены при муковисцидозе. Рекомендуется поступление 35–40% от общего количества калорий из жира. Кроме того, 20% калорий должны исходить из белка в связи с нарушением дигестии и всасывания, а также увеличением потребности в белке при бронхолегочных обострениях. Следует поощрять регулярные аэробные упражнения, способствующие повышению аппетита.

Энергия

Потребность в энергии у пациентов с МВ может быть повышена на 110–200% по сравнению с потребностями здоровых лиц соответствующего возраста и пола [14, 15] (Табл. 1). Потребность в энергии может существенно варьироваться у разных пациентов и зависит от тяжести мальабсорбции, легочной функции, уровня хронического воспаления, наличия бронхолегочного обострения и т.п.

Таблица 1. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии для детей с муковисцидозом [16]

Возраст	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	
		Минимальная	Максимальная
0–1 год	3–4 (до 6)	130	200
Здоровые дети [17]	2–2,5	110	115
1–3 года	4–3	90–100	150
3–10 лет	3–2,5	70–80	100
11–14 лет	2,5–1,5	45–70	90

Распределение основных пищевых ингредиентов в энергопотреблении:

белки – 20%, жиры – 40%, углеводы – 40% энергии.

В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий свыше рекомендуемых возрастных норм: 1–2 года – +200 ккал/сут, 3–5 лет – +400 ккал/сут, 6–11 лет – +600 ккал/сут, старше 12 лет – +800–1000 ккал/сут [18].

Белки

Больные муковисцидозом нуждаются в повышенном количестве белка (на 50-100% по сравнению с возрастной нормой) из-за его потерь вследствие мальабсорбции и во время эпизодов катаболизма

при легочных обострениях. Гипопротеинемические отеки описывались в прошлом у 5-10% младенцев, находившихся на грудном вскармливании. При неадекватной ферментной заместительной терапии до 50% поступившего белка может быть потеряно со стулом [9].

Источниками полноценного белка являются натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше года рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (рыбу, мясо, яйца, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты – не менее 500–800 мл в день.

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания (Табл. 9). Дополнительное питание назначают по 150–200–250 мл 1–3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). Объем дополнительного питания определяется степени нутритивной недостаточности и аппетитом ребенка.

Жиры

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров больными МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г), источником полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов, важнейшей составной частью фосфолипидов клеточных мембран, участниками/регуляторами иммунного ответа. Увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO_2 , минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Немаловажное значение для больного имеет хороший вкус необезжиренных продуктов и блюд. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

Жиры в питании больного МВ должны составлять до 40% энергетической ценности рациона. Хотя количество жиров в диете больных МВ не ограничивается, важную роль приобретает их качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере количество транс-жиров и, частично, насыщенных жиров следует ограничить (это маргарины, спреды, кулинарные жиры, в том числе в готовой выпечке, кондитерских изделиях; жареные блюда, копченые продукты). Основу жирового компонента рациона в нашей стране традиционно составляют насыщенные животные жиры мясных и молочных продуктов, мононенасыщенные жиры – оливковое масло, полиненасыщенные жиры – растительные масла, такие как подсолнечное и кукурузное, богатые омега-6-жирными кислотами. Последние обладают провоспалительным эффектом и должны обязательно сочетаться с омега-3-жирными кислотами. В питании больных МВ следует особое внимание уделять жирам, богатым длинноцепочечными полиненасыщенными омега-3-жирными кислотами, которые обладают противовоспалительными свойствами и дефицит которых зарегистрирован у больных МВ [19, 20]. Богатыми источниками омега-3-полиненасыщенных жирных кислот являются жир морских рыб (лосось, тунец, скумбрия, камбала, сельдь) и некоторые растительные масла, в особенности рапсовое, льняное, тыквенное, кедровое, грецкого ореха, зародышей пшеницы. Предпочтительно употреблять их в нерафинированном виде, без термической обработки, добавляя в готовые блюда (салаты, овощные рагу, супы), в составе домашнего майонеза. В настоящее время обсуждается вопрос необходимости постоянного включения препаратов омега-3-жирных кислот (таких, как *ViDHA*, *Rendon Europe Lab.*) в базисную терапию больных МВ [7].

Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C_6-C_{12}) являются легкодоступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет до 50–70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.

При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз мини-микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), при выраженной степени

нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ (см. Табл. 9).

Углеводы

Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Основная часть углеводов в рационе больных МВ должна быть представлена преимущественно крахмалами с невысоким гликемическим индексом – крахмалами и мальтодекстринами зерновых продуктов, овощей. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. Ограничение лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции. В рационе питания подростков и взрослых простые углеводы не ограничиваются, однако в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи – во избежание резких колебаний уровня гликемии.

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

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

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

Дети первого года жизни

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой микрокапсулированных панкреатических заменителей в каждое кормление. Идеальным является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ: иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, комплемент, гормоны, факторы роста, длинноцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (непастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов по сравнению с детьми на искусственном вскармливании [21]. К преимуществам грудного вскармливания можно отнести также профилактику аллергии к белкам коровьего молока.

Однако относительно низкое содержание белка в грудном молоке, при его «идеальном» качестве, у отдельных младенцев может быть недостаточным. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность), должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. При недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл 5 г сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ (см. Табл. 9). В настоящее время изучаются возможности применения фортификаторов грудного молока, разработанных для вскармливания недоношенных детей, в питании младенцев с МВ.

При смешанном/искусственном вскармливании для детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, должны использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для детей с МВ не рекомендуется использовать заменители с низким (1,1–1,2 г/100 мл) содержанием белка (например, Нан-1, Нестле).

У детей с недостаточными темпами физического развития (гипотрофией) предпочтительны высококалорийные смеси с более высоким содержанием белка, имеющие в качестве жирового компонента среднецепочечные триглицериды не менее 20–25% жирового компонента, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают смеси для недоношенных и маловесных детей (Нутрилак-Пре, Инфаприм – РФ; Нутрилон-Пре, Нутриция) (Табл. 9).

В 2016 г. в РФ зарегистрирована специализированная смесь Цистилак (Нутриция) [22], состав которой близок к вышеперечисленным смесям для недоношенных и маловесных детей. Существенным отличием является лишь наличие в составе большого количества хлорида натрия.

Детям второго полугодия жизни, уже получающим прикорм, может быть назначена смесь Хумана ЛП + СЦТ, содержащая в составе липидного компонента 50% среднецепочечных триглицеридов. Однако она не может быть рекомендована в качестве единственного источника питания у детей первого полугодия жизни ввиду низкой калорийности и низкого содержания жиров.

Детям, получающим массивную антибактериальную терапию, повторные курсы антибиотиков, целесообразно ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления [23–25].

Прикорм

Прикорм вводится, в соответствии с рекомендациями WHO/ESPGHAN, в возрасте от 4 до 6 месяцев. Некоторым детям с МВ по индивидуальным показаниям прикорм может быть введен и раньше при низкой прибавке в массе. Первыми блюдами прикорма должны быть энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, творог 4,5–5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и яичный желток. В рекомендациях по питанию младенцев с МВ (США) первым прикормом является мясное пюре ввиду богатого содержания белка и цинка [26]. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса. Коровье молоко можно использовать только для приготовления блюд в ограниченном количестве с 8–9 месяцев. В эти же сроки вводят неадаптированные кисломолочные продукты (детский кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями (Табл. 3). Фруктовое пюре ввиду невысокой калорийности рекомендуется вводить во втором полугодии, уже после того как ребенок получил молочную кашу, творог и овощи с мясом. Фруктовые соки вводят после 7-8 месяцев в ограниченном количестве (10 мл на каждый месяц жизни в день), дают только после основных приемов пищи (в качестве десерта). Следует помнить, что прием соков между едой может снизить аппетит ребенка и он откажется от основной еды (молока, каши или мяса). Ни в коем случае нельзя заменять соками основной прием пищи!

Таблица 2. Особенности введения прикорма детям первого года с муковисцидозом [23]

	Дети, больные МВ (мес)	Здоровые дети (мес)
Фруктовое пюре	6	4-6
Творог	4	4-6
Желток	5	7
Овощное пюре	5	4-6
Растительное масло	4-5	5-6
Каша	4 (на молочной смеси, сцеженном грудном молоке или гидролизате)	4-6 (молочная)

Сливочное масло	4	4-6
Мясное пюре	4,5-5,5	7
Неадаптированные кисломолочные продукты	8-9	8-9
Сухари, хлеб	7-8	8-9
Рыба	8-9	9

Детям раннего возраста, так же как и более старшим пациентам, назначают добавки жирорастворимых витаминов. Блюда прикорма, в отличие от пищи здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли (хлорида натрия) зависит от возраста, веса ребенка и температуры окружающей среды. Ориентировочно количество соли составляет в день 1/8 чайной ложки (0,6–0,7 г) для ребенка первого полугодия жизни и 1/4 чайной ложки для ребенка 6–12 месяцев.

Питание дошкольников, школьников и взрослых, больных МВ

Основной принцип – активный подход к питанию пациента в любом возрасте.

Питание должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3 + 3): 3 основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь).

Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное масло – рапсовое, соевое, льняное, тыквенное, оливковое, в меньшей степени – подсолнечное, кукурузное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и, в меньшей степени, простые (сладости, варенье, мед) углеводы.

Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания (см. Табл. 9).

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля.

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

Для дополнительного питания подростков и взрослых с МВ не рекомендуется использование специальных продуктов и смесей для спортивного питания (т.н. гейнеров).

Диетологическая профилактика ассоциированной с МВ болезни печени и ассоциированного с МВ сахарного диабета

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту имеют цирроз печени; до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам заболевают сахарным диабетом (CFRD) [27]. Поэтому некоторыми продуктами не надо злоупотреблять.

Нежелательны продукты:

- увеличивающие нагрузку на печень, желчевыводящие пути и поджелудочную железу: транс-жиры (жареные блюда, копчености, колбасные изделия промышленного производства, мясные деликатесы, кулинарный жир, маргарин, в том числе в составе продуктов промышленного производства – выпечки, печенья, кондитерских изделий)
- содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов: майонез промышленного производства, фастфуд, так называемая «мусорная пища» – junk food): чипсы, сухарики, лапша мгновенного приготовления, готовые сухие полуфабрикаты, сладкие газированные напитки: лимонады кока-кола, фанга, спрайт, неразбавленные сладкие фруктовые напитки («нектары») промышленного производства;

- в большом количестве и отдельно от других приемов пищи – рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты-леденцы);
- при сохраняющихся диспептических явлениях (увеличение живота, боли в животе, метеоризм, частый стул, выпадение прямой кишки) – большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежая и кислая белокочанная, краснокочанная капуста, бобовые, свекла, кожица и семечки от фруктов, орехи, грибы, неразбавленные соки;
- при формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), калорийность рациона и содержание жиров, в отличие от диабета 1-го и, особенно, 2-го типа, сохраняются повышенными.

Важно дополнительное подсаливание пищи и обогащение ее длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК), кальцием, пробиотиками. Рекомендуется использовать слабосоленую (некопченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые, икру 3–4 раза в неделю в качестве закуски.

Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, а также для приготовления домашнего майонеза.

Обязательны для ежедневного употребления – как основной источник кальция и высококачественного белка – обезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий), йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п.).

Типичные ошибки

- Питание ребенка (подростка, молодого человека) «брошено на самотек»: отсутствие режима питания, «бутербродное» питание, отсутствие завтрака, перекусов
- Уменьшение кратности питания, что часто связано с учебной/рабочей деятельностью молодых пациентов: несоблюдение правила 3 + 3 (2), отсутствие перекусов
- Замена полноценного завтрака (обеда, ужина) сладостями, чипсами, полуфабрикатами, фаст-фудом, кока-колой
- Соблюдение «стандартов красоты», что особенно характерно для молодых девушек
- Питание низкокалорийной, низкобелковой пищей (например, приготовление каш на воде без масла, овощных, крупяных супов без масла и мяса, использование обезжиренных молочных продуктов)
- Приверженность модным диетам (вегетарианство, веганство, раздельное питание, исключение молока) и соблюдение религиозных постов
- Неадекватная дозировка панкреатических заменителей (как недостаточная, так и передозировка)

5.3.2. Коррекция потери соли и жидкости

Старшим детям и взрослым рекомендуется подсаливание пищи по вкусу (солонка на столе). Дополнительное количество соли для детей раннего возраста зависит от веса ребенка и температуры окружающей среды (Табл. 3). Соль (хлорид натрия) может использоваться для подсаливания блюд прикорма или выпаиваться в виде физиологического раствора, раствора Рингера, между кормлениями. У маленьких детей нежелательно использовать для оральной регидратации глюкозосодержащие растворы (Оралит, Регидрон), так как они могут привести к снижению аппетита.

Таблица 3. Рекомендуемое дополнительное количество соли (хлорида натрия) для детей раннего возраста, больных МВ [28]

Температура воздуха в помещении (по Цельсию)	Вес ребенка		
	До 5 кг	5–10 кг	Более 10 кг
С 20 °С	0,5 г/день	0,8 г/день	Минимум 0,5 г/день + 0,8 г/день на каждые 10 кг
С 25 °С	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день на каждые 10 кг
С 30 °С	2,5 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день на каждые 10 кг

При коррекции потерь жидкости (энтеральным + парентеральным путем) можно пользоваться следующими ориентирами:

Таблица 4. Суточные потребности водного обеспечения детей [28]

Возраст	Потребности (мл/кг в сутки)
Младенцы со 2-го месяца жизни	150–120
1-2 года	80–120
Масса тела (МТ)	
Менее 10 кг	100
10-20 кг	1000 мл + (50 мл/кг при МТ > 10 кг)
Более 20 кг	1500 мл + (20 мл/кг при МТ >20 кг)

Объем инфузионной терапии для коррекции текущих патологических потерь рассчитывается следующим образом:

- на каждый градус при температуре тела выше 37 °С в течение не менее 8 ч – 10 мл/кг;
- на каждые 20 дыханий свыше возрастной нормы – 15 мл/кг;
- при рвоте – 20 мл/кг (с 1 л желудочного сока теряется 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора);
- при учащенном стуле – 20–30 мл/кг после каждой дефекации (приблизительно по 40 ммоль натрия, калия, хлора на литр кишечных потерь);
- при парезе кишечника 2-й степени – 20 мл/кг, 3-й степени – 40 мл/кг

Расчет жидкости для возмещения обезвоживания также можно вести по гематокриту:

$$\text{ЖВО (мл/кг)} = \frac{\text{Нтб} - \text{Нтн} \times \text{М (кг)} \times \text{К}}{\text{Нтн}}$$

где Нтб – гематокрит у больного, Нтн – гематокрит в норме, М – масса ребенка в килограммах, К – коэффициент внеклеточной жидкости, % (45 – для недоношенных, 40 – для новорожденных, 30 – для детей грудного возраста, 25 – для детей младшего возраста, 20 – старшего возраста). Основная потребность в электролитах представлена в Таблице 5.

Таблица 5. Базовая потребность в электролитах

Возрастная группа	Na (ммоль/кг)	K (ммоль/кг)	Cl (ммоль/кг)
Новорожденные	2–3	1,5–3	2–3
Дети до года	2–3	2–3	2–4
Дети младшего возраста	2–3	1–2	2–3
Школьники	1–3	1–2	2

Суточная потребность в натрии складывается из физиологической потребности и дефицита, вызванного патологическим процессом.

Расчет дефицита натрия проводится по формуле:

Дефицит Na⁺ (ммоль) = (Na⁺ желаемый – Na⁺ истинный) x M (кг) x K, где K – коэффициент внеклеточной жидкости: для недоношенных – 0,45, новорожденных – 0,4, грудных детей – 0,3, детей младшего возраста – 0,25, школьного возраста – 0,2, в среднем – 0,3. В 1 мл 10% хлорида натрия содержится 1,7 ммоль натрия.

Расчет дефицита внеклеточного калия можно произвести по формуле расчета натрия, не забывая: калий – преимущественно внутриклеточный электролит, и коррекция внеклеточного дефицита не сопровождается его истинной коррекцией. В последнее время в связи с трудоемкостью определение внутриклеточного калия используется редко.

Темп введения калия не должен превышать 0,5 ммоль/кг/ч. Концентрация калия в инфузионной среде – не более 0,75%. В 1 мл 7,5% хлорида калия содержится 1 ммоль калия [30].

Больным МВ рекомендуется дополнительное введение кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым ежедневно. Подробнее см. Раздел 6.1 «Остеопороз при муковисцидозе», Таблицы 2 и 3.

Обсуждаются вопросы дополнительного постоянного приема препаратов цинка и пробиотиков [7].

5.3.3. Витамины

Пациентам с МВ рекомендуется ежедневный дополнительный прием жирорастворимых витаминов, желателно – в водорастворимой форме (Табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных МВ [14]

Витамины	Характеристика больных	Дозы
А	Все с ПН*	4000-10 000 МЕ/сут 1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1500 мкг)
D**	Все с ПН*	800-10 000 МЕ/сут 1 капля Аквадетрим = 500 МЕ (12,5 мкг)
Е	Все: 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ/сут (18,4 мг) 50 МЕ/сут (36,8 мг) 100 МЕ/сут (73,5 мг) 100-200 МЕ/сут (73,5-147,1 мг) 200-400 МЕ/сут (147,1-294,1 мг) 1 капля 10% р-ра = 2 МЕ (1,47 мг) 1 капля 30% р-ра = 6,5 МЕ (4,8 мг)
К	Все с ПН* при патологии печени	1 мг/сут – 10 мг/нед 10 мг/сут 1 таб. Викасола = 15 мг
Бета-каротин	Все с ПН*	0,5-1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут 1 капля Веторон-Е = 1 мг бета-каротина

* ПН – панкреатическая недостаточность

** Подробнее об индивидуальных дозировках витамина D3 см. Раздел 6.1 «Остеопороз», Таблица 4.

Таблица 7. Рекомендации по дополнительному введению жирорастворимых витаминов пациентам с МВ [21]

Возраст	Индивидуальные дозы дополнительно вводимых жирорастворимых витаминов			
	Вит. А (МЕ)	Вит. Е (МЕ)	Вит. D (МЕ)*	Вит. К (мг)
0-12 мес	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 лет	5000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 лет	5000-10 000	100-200	400-800	0,3-0,5
>8 лет	10 000	200-400	400-800	0,3-0,5

Примечание: *См. Раздел 6.1 «Остеопороз».

Рекомендуется проведение ежегодного контроля содержания жирорастворимых витаминов в сыворотке крови [7] (Табл. 8).

Таблица 8. Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных МВ

Витамин А (ретинол)	30-72 нг/мл
Витамин D – 25(ОН)D	>30 – < 100 нг/мл
Витамин Е α-токоферол/холестерин	>0,7 мг/дл >5,4 мг/г
Витамин К	Протромбиновое время, МНО

Примечание: * См. Раздел 6.1 «Остеопороз».

Клинически выраженные проявления недостаточности витаминов А (куриная слепота, ксерофтальмия) и Е (неврологические нарушения) у подростков и взрослых с МВ были описаны в 80-х гг. XX века. В настоящее время такие случаи встречаются редко, однако низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех больных, несмотря на адекватную заместительную терапию. Показано, что умеренно повышенные уровни ретинола (до 110 мг/дл) в сыворотке крови положительно коррелируют с ОФВ1 (ОФВ1 > 80% у 90% из таких пациентов) независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности [31, 32].

У нелеченных больных МВ недостаточность витамина К может манифестировать геморрагическим синдромом. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети и взрослые, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии, или с сопутствующим поражением печени также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К [33].

У больных МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена (более подробно изложено в Разделе 6.1 «Остеопороз»). В последние годы начинает изучаться роль витамина D в регуляции воспалительного ответа. В рандомизированном контролируемом исследовании при применении высоких доз витамина D3 (250 000 МЕ) у взрослых больных МВ во время бронхолегочных обострений, в течение года последующего наблюдения, помимо повышения уровня сывороточного вит. D зарегистрировано достоверное снижение сроков госпитализации, сроков получения антибиотиков, улучшение ОФВ1 и увеличение продолжительности жизни, по сравнению с группой плацебо. У больных, получавших витамин D3, отмечено также снижение уровня провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-6 при повышении уровня антимикробного пептида LL-37 [34-42].

Лечебный эффект высоких доз витаминов А и D нуждается в дальнейшем изучении, однако хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) и бета-каротин, оптимально – в водорастворимой форме [43-46]. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е [47].

Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина В12 в случаях резекции подвздошной кишки. В настоящее время на российском рынке доступна одна форма жирорастворимого витамина D3 в водорастворимой форме (Аквадетрим).

Существуют водорастворимые формы жирорастворимых витаминов (AquaAdeks, DEKA plus, MVW Complete formulation). Они пока недоступны (не зарегистрированы) на рынке РФ. Употребление 1-2 таблеток (капсул) 1 раз в день с едой обеспечивает пациента полноценной дозой жирорастворимых витаминов. Также существуют формулы в сиропе для детей раннего возраста (Pediatric Drops).

5.3.4. Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ

Агрессивные методы нутритивной поддержки показали весьма высокую эффективность, в особенности у больных МВ с выраженными нарушениями нутритивного статуса. В систематическом обзоре, оценивающем эффективность различных методов диетотерапии [48], показано, что только применение энтерального зондового питания достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса больных МВ. Такие подходы, как дополнительное питание высококалорийными смесями и обучающие методики для пациентов, имели непостоянный эффект.

Оптимальные методики, схемы применения, виды и способы введения питательных смесей, способы заместительной ферментной терапии при проведении зондовой гипералиментации нуждаются в дальнейшей отработке в практике отечественной пульмонологии и педиатрии.

Показания к применению агрессивных методов нутритивной поддержки

У детей:

- Отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев
- Фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля (или Z-score ИМТ/возраст, масса тела/возраст, масса тела/рост менее -2)
- Фактическая масса тела ниже 15% от должноствующей или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания высококалорийными смесями

У взрослых:

- ИМТ <18,5 или снижение массы тела более чем на 5% за период менее 2 месяцев
- Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне дополнительного приема высококалорийных смесей

К агрессивным методам нутритивной поддержки у больных МВ относятся:

1. Оптимально: зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или перкутанную гастростому (PEG) [49-55]. Для ночной гипералиментации используют смеси для энтерального питания (см. Табл. 9). Необходимый объем жидкой питательной смеси вводят капельно (оптимально – с помощью инфузионного насоса) в ночное время в течение 5-6 часов. Могут использоваться как полуэлементные смеси (на основе гидролизатов белка), так и полимерные (последние предпочтительны ввиду относительно низкой осмолярности и стоимости). Ночную гипералиментацию начинают с 1/3 рассчитанной от суточной потребности в калориях и увеличивают по мере прибавки в весе. Объем смеси для ночной гипералиментации должен подбираться таким образом, чтобы не снижать аппетит больного в дневное время. Заместительная ферментная терапия у пациентов с панкреатической недостаточностью проводится минимикросферическими препаратами панкреатина. До настоящего времени нет определенных рекомендаций по расчету потребностей (ориентировочно от 2000 до 4000 МЕ по липазе на 1 г жира во вводимой смеси) и режиму введения ферментов (в один или два приема в течение инфузии смеси). Для больных МВ оптимальна установка низкопрофильной гастростомы (типа MIC-KEY Kimberly-Clark), которая позволяет поддерживать активный образ жизни, не мешает спортивным занятиям и проведению кинезитерапии.

2. Парентеральное питание

- Полное парентеральное питание (центральный венозный катетер) – показания:
 - Состояния после операции на кишечнике (мекониевый илеус)
 - Синдром короткой кишки
 - Острый панкреатит
- Частичное парентеральное питание (для дополнительного питания): может использоваться периферический венозный доступ

Целесообразно использование продуктов для парентерального питания «3 в 1» (Кабивен, СмофКабивен, Оликлиномель и т.п.).

Для частичного парентерального питания могут использоваться только жировые эмульсии (Липофундин, Интралипид, Омегавен, оптимально – Смофлипид, в соответствии с инструкцией производителя).

Таблица 9. Продукты и смеси для лечебного питания для больных муковисцидозом различного возраста (перечислены продукты и смеси, зарегистрированные и доступные на российском рынке)

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель	Применение, предназначение
На основе цельных белков молока или частичного гидролиза белка***	Цистилак («Нутриция», Нидерланды) [#]	Специализированная смесь для смешанного/искусственного вскармливания детей с МВ 1-го года жизни и для дополнительного питания детей с МВ старше 1 года
	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Пре-Нутрилак («Инфаприм», Россия), Пре-Нан («Нестле», Швейцария) Пре-Нутрилон («Нутриция», Нидерланды), Симилак Особая Забота («Эбботт», США), Фрисо-Пре («Фрисленд», Нидерланды). Для детей старше 5-6 мес, получающих прикорм, – Хумана ЛП + СЦТ («Хумана», Германия)	Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию
	Смеси для энтерального питания для детей от 1 года до 3 лет: Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, НутриниДринк («Нутриция», Нидерланды), Клинутрен Юниор («Нестле», Швейцария), ПедиаШур Малоежка, ПедиаШур 1,5 с пищевыми волокнами («Эбботт», США)	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 10 лет
На основе белков молока**	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, Нутриэн Иммуно, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Остео («Инфаприм», Россия), Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум, Изосурс («Нестле», Швейцария), Нутризон, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия («Нутриция», Нидерланды), Эншур 2 («Эбботт», США), Суппорган («Фрезениус Каби», Германия), Нутрикомп («Б. Браун», Германия) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация
	Нутриэн Диабет («Инфаприм», Россия), Нутризон Эдванст Диазон [#] («Нутриция», Нидерланды), Нутрикомп Диабет Ликвид («Б. Браун», Германия), Новасурс Диабет Плюс («Нестле», Швейцария), Дибен («Фрезениус Каби», Германия)	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 6 лет и взрослых, ночная гипералиментация у больных МВ и ассоциированным сахарным диабетом

<p>На основе глубоких гидролизатов белка, с включением СЦТ в состав жирового компонента*</p>	<p>Нутрилак-пептиды СЦТ («Инфаприм», Россия); Нутрилон-ПептиГастро, Пептикейт («Нутриция», Нидерланды), Альфаре («Нестле», Швейцария)</p> <p>Пептамен Юниор («Нестле», Швейцария)</p> <p>Пептамен, Пептамен Энтерал, Пептамен АФ («Нестле, Швейцария), Нутризон Эдванст Пептисорб («Нутриция», Нидерланды), Сурвимед («Фрезениус Каби», Германия), Нутрикомп Пептид Ликвид («Б. Браун», Германия)</p>	<p>Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с рождения до 1 года с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам коровьего молока</p> <p>Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей от 1 года до 6 лет с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам молока</p> <p>Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей старше 3 лет и взрослых с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции</p>
<p>Молочные коктейли и высококалорийные пудинги**</p>	<p>Нутридринк; Нутридринк Крем 4 вкуса; Фортикер 3 вкуса («Нутриция», Нидерланды) Суппортан («Фрезениус», Германия) Нутрикомп Дринк Плюс («Б. Браун, Германия)</p>	<p>Дополнительное высококалорийное питание для детей старше 3 лет и взрослых. Принимается между приемами основной пищи</p>
<p>Масла, содержащие среднецепочечные триглицериды</p>	<p>Ликвиджен («Нутриция», Нидерланды), Масла Ceres («Д-р Шер», Италия)</p>	<p>Дополнительный источник калорий за счет среднецепочечных триглицеридов. Добавляется в смеси и блюда для увеличения калорийности при невозможности компенсировать стеаторею</p>

*. ** При использовании данных продуктов требуется дополнительный прием панкреатических ферментов.
 * В меньшей дозе. ** В большей дозе, т.к. в состав входят обычные жиры.
 *** Смеси содержат частично гидролизованный белок.
 # Внесены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2016 г., утвержденный Правительством РФ 14 октября 2015 г., № 2052р.

Гормон роста и стимуляторы аппетита

Назначение гормона роста (СТГ) пациентам с задержкой роста и костного возраста показало эффективность в отношении увеличения роста и легочных объемов, однако требуются дальнейшие исследования для отработки дозировок, критериев отбора пациентов, оценки безопасности и общего эффекта на состояние здоровья.

В практике отечественной педиатрии и пульмонологии не нашло широкого распространения применение стимуляторов аппетита, в то время как за рубежом они часто назначаются больным МВ со сниженным аппетитом. Хотя наиболее изученным при МВ является мегестерола ацетат, результаты применения стимуляторов аппетита при МВ остаются неоднозначными ввиду большого количества побочных эффектов и требуют проведения расширенных контролируемых клинических испытаний [7].

5.3.5. Питание беременных и кормящих женщин с МВ

У женщин, больных муковисцидозом, при сохраненных легких и нормальном физическом статусе серьезных проблем с зачатием и вынашиванием плода практически не возникает. Снижение нутритивного статуса может привести к вторичной аменорее, задержке или даже невозможности наступления беременности, а низкий ИМТ во время беременности – к рождению ребенка со сниженной массой тела. Редко, но встречающийся при муковисцидозе избыточный вес пациентки также может снизить уровень рождаемости и увеличивает риск осложнений, таких как высокое кровяное давление, диабет и инфекции во время беременности.

В настоящее время научно обоснованных специальных рекомендаций в отношении питания беременных и кормящих женщин, больных МВ, недостаточно. Все основные принципы и рекомендации по питанию здоровых беременных применимы и для больных МВ.

Питание женщины во время беременности должно быть полноценным и разнообразным, полностью соответствуя физиологическим потребностям в пищевых веществах и энергии как самой женщины, так и растущего плода с учетом срока гестации. Рекомендуется сохранение пищевых стереотипов, сформированных у женщин до наступления беременности (если питание женщины было достаточно адекватным). Все это будет способствовать обеспечению комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности беременной женщины.

Фолиевую кислоту, необходимую для предотвращения развития дефекта нервной трубки, женщинам с муковисцидозом, планирующим беременность и уже во время беременности, рекомендуется принимать в таких же дозировках, как и женщинам без муковисцидоза. Витамин А пациенткам с панкреатической недостаточностью следует принимать в стандартных для муковисцидоза дозировках и не превышать 10 000 МЕ/сут. Витамин D рекомендован в дозировках около 400 МЕ, но его концентрацию в крови следует контролировать.

В первом триместре беременности, когда плод еще невелик, а женщина продолжает вести обычный образ жизни, потребности в основных пищевых веществах и энергии существенно не меняются и соответствуют рекомендуемым физиологическим нормам для женщин детородного возраста. Во втором и третьем триместрах беременности, когда плод достигает больших размеров, для его нормального развития, а также для роста плаценты, матки, грудных желез требуется дополнительное количество энергии, белка, кальция, железа, витаминов. Для адекватной моторной активности кишечника необходимо дополнительное поступление пищевых волокон.

В период кормления грудью питание женщины необходимо организовывать с учетом поддержания ее здоровья, обеспечения достаточной и продолжительной лактации при оптимальном составе грудного молока. Питание кормящей матери должно удовлетворять ее физиологические потребности в пищевых веществах и энергии, а также возрастные потребности ребенка первых месяцев жизни.

При ведении беременности больной МВ подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода и тщательного контроля за нутритивным и гликемическим статусом пациентки. Нутритивная недостаточность может усугубляться при наличии таких частых осложнений беременности, как тошнота и гастроэзофагеальный рефлюкс. Часто простое увеличение калорийности рациона недостаточно эффективно. В таких случаях необходимо рассматривать вопрос о проведении гипералиментации с помощью назогастрального зонда, а в ряде случаев – через гастро- или еюностому.

Грудное вскармливание также требует поступления дополнительных калорий. Для матери, больной МВ, исключительно грудное вскармливание может оказаться достаточно трудным. Если женщина, кормящая грудью, не может поддерживать нормальный вес, следует рассмотреть вопрос о переводе младенца на смешанное/искусственное вскармливание. Также следует учитывать безопасность для плода/младенца лекарственных средств, которые получает мать для лечения основного заболевания [56, 57].

5.3.6. Инновационные методы персонализированного подбора диеты и ферментной терапии при муковисцидозе (компьютерные программы)

За рубежом расчет индивидуального питания пациентам с муковисцидозом, дозы и распределения ферментов с учетом фактического жира пищи входит в рутинную практику. Этому способствует наличие в штате лечебного заведения врача-диетолога и специальных компьютерных программ. В настоящее время в ряде стран разработаны программы для оценки питания и ферментной терапии больных МВ как для врачей, так и для пациентов (www.mysuifaar.eu).

В 2016 г. была разработана программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС № 2016660762 от 21.09.2016). Программа предусматривает индивидуальную оценку нутритивного статуса и фактического питания больных муковисцидозом, а также последующую коррекцию питания и фер-

ментной терапии с учетом специфики патологии муковисцидоза. Данный метод основан на принципах персонализированного подхода к пациенту. Функциональные возможности программы включают: индивидуальный комплексный мониторинг состояния физического здоровья (масса тела, рост, ИМТ), оценку адекватности рациона питания, расчет ферментной терапии на основе потребления жиров с пищей, хранение и систематизацию данных, выбор алгоритма нутритивной и ферментной коррекции. Программа предназначена для внедрения в практическое здравоохранение и может использоваться врачами, участвующими в лечении пациентов с муковисцидозом, в амбулаторной и стационарной практике учреждений здравоохранения. Программа прошла апробацию в трех центрах муковисцидоза РФ. Программа способствует сокращению трудозатрат врача и повышению эффективности лечения после коррекции потребления основных макронутриентов и суточной калорийности, а также заместительной ферментной терапии.

Литература

1. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41: 583-91.
2. Каширская Н.Ю., Васильева Ю.И., Капранов Н.И. Клиническое значение нутритивного статуса в течении муковисцидоза. *Медицинская генетика.* 2005; (1): 43-7.
3. Lai HJ., Shoff SM., Farrell P.M. Recovery of birth weight Z-score within two years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2009; 123: 714-22
4. Matel J. Nutritional management of cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 60-7.
5. Yen E.H., Quinton H., Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013; 162 (3): 530-5.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Wolfe S, Schneider SM, Wilchansky M. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition.* 2016; 35: 557-77.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: Медпрактика-М, 2015.
9. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
10. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 35-49.
11. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin, E. Zimmerman J. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51 (3): 304-8.
12. De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Pathol.* 2007; 293: 104-11.
13. Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62 (4): 518-9.
14. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG. Robberecht E., Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51-75.
15. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-9.
16. Francis DEM (ed.). *Diets for Sick Children.* Oxford etc.: Blackwell, 1987.
17. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 18.12.2008).

18. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. 4-е изд. М., 2011.
19. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Docosaehaenoic acid trials in cystic fibrosis: a review of the rationale behind the clinical trials. *J Cyst Fibros.* 2005; 4 (1): 27-34.
20. Cost TC, Armand M, Lebacq J, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. An overview of monitoring and supplementation of omega-3 fatty acids in Cystic Fibrosis. *Clin Biochem.* 2007 40 (8): 511-20
21. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Design, Development and Therapy* 2012; 6: 151-61.
22. Sands D, Mielus M, Pawłowicz J, Piotrowski R, Minarowska A, Milanowski A. Importance of CF-formula in nutrition of children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007; 6 (1): 65.
23. Рославцева Е.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни. М.: Союз педиатров России, 2011: 48, 49.
24. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (1): 162-7.
25. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А. Практика лечения больных муковисцидозом: Учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012.
26. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrel PM, Marshall BC, MD, Accurso FJ. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009; 155: 73-93.
27. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011; 10 (2): 29-36.
28. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 382-5.
29. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Особенности нутриционной поддержки больных в педиатрии. В кн.: Руководство по клиническому питанию. Луфт В.М. (ред.). СПб.: Арт-Экспресс, 2016: 355-390.
30. Тепаев Р.Ф. Парентеральное питание в педиатрии и детской хирургии. В кн. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., ред. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 557-73.
31. Rayner RJ, Tyrell JC, Hiller E.J. Night blindness and conjunctival sclerosis caused by vitamin A deficiency in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1151-6.
32. Rivas-Crespo MF. Serum retinol and pulmonary function in young people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016; 15 (2): 15.
33. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 660-667
34. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 212-7.
35. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Zeigler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 374-81.
36. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 218691
37. Tangpricha V, Kelly A., Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA. An update of screening, diagnosis, management and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1082-93.
38. Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, et al. Transient effectiveness of vitamin D2 therapy in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2010; 9: 143-9.
39. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol and UV light. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2037-43.
40. McNally P, Coughlan C, Bergsson G, Doyle M, Tagart C, Adorini L. Vitamin D receptor agonists inhibit pro-inflammatory cytokine production from the respiratory epithelium in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 428-34.

41. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 270-2.
42. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 14; (5): CD007298. Doi: 10.1002/14651858.CD007298.pub4.
43. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 574-81.
44. Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 340-6.
45. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejczu E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res* 2011; 31: 509-18.
46. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011 (10) 31-6.
47. Sitrin MD, Lieberman F, Jensen WE, Noronha F, Milburn C, Addington W. Vitamin E deficiency and neurologic disease in adults with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 51-4.
48. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 102-115.
49. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No: CD001198. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.pub4
50. Vandeleur M, Massie J, Oliver M. Gastrostomy in children with cystic fibrosis and portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57 (2): 245-7.
51. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, Bujanover Y, Augarten A, Cochavi B, Yahav Y, Modan-Moses D. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 222-228.
52. Van Biervliet S, DeWaele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 241-4.
53. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 324-329.
54. Lalanne A, Gottrand F, Salleron J, Puybasset-Jonquez AL, Guimber D, Turck D, Michaud L. Long-term outcome of children receiving percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 172-6.
55. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, Steven Freedman, Elaine Harrington, Peter J. Murphy PJ, Palmer L, Amy E. Schrader AE, Shiel K, Sullivan J, Wallentine M, Bruce C. Marshall BC, Amanda Radmer Leonard ARL. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15: 724-35.
56. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008; 7 (Suppl 1) 2-32.
57. Goddard J, Bourke SJ. Cystic fibrosis and pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2009 Jan Vol 11 (1): 19-247.

Ферментная терапия

При муковисцидозе в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени – органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы и половые органы у мужчин. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего – поджелудочной железы (ПЖ) и печени [1, 2].

Экзокринную панкреатическую недостаточность (ЭПН) имеют 85-90% больных муковисцидозом. В основном это пациенты, имеющие мутации I-III классов [1-7].

По происхождению панкреатическая недостаточность при МВ относится к первичной (врожденной). По механизму – сочетание абсолютной и относительной. Недостаточное поступление панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку из-за нарушения оттока панкреатического секрета по протокам (абсолютная ЭПН) сочетается с низкими значениями pH в кишке, гиперацидностью, дефицитом желчных кислот (относительная ЭПН) [8].

Поражение ПЖ выявляется уже в антенатальном периоде. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким, и скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизу ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани, отсюда другое название заболевания – кистозный фиброз. Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров, белков и крахмала. Помимо этого, при муковисцидозе происходит нарушение выработки бикарбонатов. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка [1, 2, 5, 7, 9, 10].

Некоторые мутации гена МВ (IV и V классов) связаны с медленным развитием хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет [1-7]. В России, по данным Национального регистра больных МВ 2014 г., инсулинозависимый сахарный диабет встречался у 7,7% взрослых больных МВ и 2,1% детей (в среднем у 3,7% больных) [11].

Критерии ЭПН при муковисцидозе

Клинические признаки (выраженность варьируется в широком диапазоне, а у части пациентов они могут наблюдаться в минимальной степени):

- диспептические признаки (метеоризм, неустойчивый стул, жирный стул, полифекалия),
- болевой абдоминальный синдром,
- нарушение нутритивного статуса (снижение массы тела, уменьшение выраженности подкожно-жирового слоя, гипоальбуминемия, гипополипидемия и другие признаки белково-энергетической недостаточности) [8].

Лабораторные методы

Для выявления экзокринной панкреатической недостаточности «золотым стандартом» остается определение коэффициента поглощения жира (CFA) – исследование, которое сложно проводить в повседневной медицинской практике. Однако в согласительных документах по МВ для выявления ЭПН считается достаточным применение непрямого метода, а именно – определение фекальной панкреатической эластазы-1 (FE1), простой в исполнении и надежный метод, который можно использовать у детей начиная с двух недель жизни при отсутствии жидкого стула [1, 8, 10].

Методы диагностики ЭПН, используемые в России (доступные в повседневной практике):

- Копрограмма (в серии) – стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа)

- Определение эластазы-1 в стуле – снижение уровня эластазы-1 ниже 200 мг/г
- Липидограмма кала – увеличение экскреции триглицеридов

Основной лабораторный признак ЭПН – стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа).

Степень выраженности стеатореи I типа:

Выраженная – визуально жирный стул.

Умеренная – визуально жира в стуле нет, в копрограмме нейтральный жир в повышенном количестве.

Скрытая – визуально жира в стуле нет, нейтральный жир в копрограмме в пределах нормы или повышен незначительно, но есть признаки заболеваний и состояний, способных вызвать данное нарушение (см. ниже) [8].

Определение эластазы-1 в стуле позволяет дифференцировать абсолютную и относительную ЭПН. Входит в обязательные методы обследования при установлении диагноза «муковисцидоз». У больных МВ с сохранной экзокринной функцией ПЖ определение эластазы-1 следует повторить через 3 месяца, на первом году жизни, далее проверять ежегодно в детском возрасте, а также в периоды замедления роста, потери веса и диареи [10].

Лабораторные критерии вариантов экзокринной недостаточности ПЖ

Степени выраженности ЭПН (по уровню эластазы-1 в кале):

- Умеренная – уровень эластазы-1 – от 200 до 150 мг/г
- Средней степени – от 150 до 100 мг/г
- Выраженная – ниже 100 мг/г
- Крайне выраженная (характерная для муковисцидоза) – ниже 15 мг/г

При невозможности определения уровня эластазы-1 в стуле следует ориентироваться на копрологические данные и динамику клинической картины основного заболевания.

Абсолютная – стеаторея I типа, снижение уровня эластазы-1 в стуле.

Относительная – стеаторея I типа (может быть незначительно выраженной) при нормальном или умеренно сниженном уровне эластазы-1 в стуле [8].

Коррекция панкреатической недостаточности при муковисцидозе

В соответствии с международными рекомендациями по заместительной терапии панкреатическими ферментами при муковисцидозе [9, 10, 12, 13, 14] следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме (микрогранулы). Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (минимикросферы, микросферы и микро-таблетки размером от 0,4 до 2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку [7, 14, 15]. Кроме того, рН-чувствительная оболочка микрогранул защищает панкреатин от разрушения в желудке. Сами микрогранулы помещены в рН-чувствительные капсулы, которые защищают их от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы достигают желудка, где и растворяются, высвобождая микрогранулы. В двенадцатиперстной кишке, при значении рН около 5,5 растворяется оболочка микрогранул и высокоактивные ферменты начинают свое действие [1, 14].

Адекватность замещающей панкреатические ферменты терапии определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания, и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса. Имеется большое количество международных директив и руководств по тестированию на ЭПН и дозировке ферментов [9, 10, 13, 16-22].

Побочные эффекты панкреатических ферментов при применении у больных муковисцидозом
Гиперурикемия и гиперурикозурия, которые развивались при использовании менее очищенных панкреатических экстрактов прошлого поколения, более не являются проблемой в связи с внедре-

нием современных микрогранулированных препаратов. Раздражение слизистой ротовой полости может развиваться при использовании препаратов в форме порошка, при разжевывании или удержании во рту кислотоустойчивых микрогранул, а также при растворении в среде с рН более 5,5. Возможно перианальное раздражение, связанное с выведением большого количества ферментов со стулом, при ускоренном интестинальном транзите или применении чрезмерных доз ферментов. У пациентов с выраженной хронической жировой недостаточностью питания слишком быстрое повышение дозы ферментов может приводить к тяжелым запорам [7].

Фиброзная колонопатия (ФК) впервые была описана в 1994 г. [23]. Патологические механизмы так и не были точно установлены. Возникновение ФК в первую очередь связали с большими дозами препаратов, с химическими компонентами кислотоустойчивого покрытия микрогранул и с юным возрастом пациентов. В некоторых странах, например в Великобритании, не только ограничили максимальную суточную дозу ферментов, но и не рекомендовали препараты Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzitrat 25 000, из-за наличия в их оболочке кополимера метакриловой кислоты – Eudragit L30 D55 – больным в возрасте до 15 лет [9, 12]. Следует отметить, что ни у одного больного, по имеющейся информации из региональных центров МВ по всей России, ФК никогда не встречалась, несмотря на то что более 30% пациентов получают высокие дозы (>10 тыс. ЕД липазы/кг/сут) панкреатических ферментов [24].

Дозирование панкреатических ферментов при муковисцидозе

Больным МВ детям с сохранной функцией поджелудочной железы в момент постановки диагноза назначение препаратов не рекомендуется, если физическое развитие ребенка не страдает. Через 3 месяца после установления диагноза и потом ежегодно следует проводить иммуноферментный тест на определение панкреатической эластазы-1 в стуле для выявления возникновения экзокринной недостаточности и начала заместительной терапии (см. выше).

Больным МВ с экзокринными нарушениями ПЖ заместительную панкреатическую терапию следует назначать сразу после установления диагноза.

Ферментные препараты могут различаться по целому ряду параметров: а) состав ферментов, который часто варьируется; б) характеристики растворимости относительно показателей рН и других составляющих жидкого содержимого двенадцатиперстной кишки; в) размер частиц и скорость их выхода из желудка в соотношении с выходом пищи. Большое значение имеют особенности назначения, включая коррекцию дозы ферментов в зависимости от потребления жиров и времени относительно приема пищи.

В аспекте применения доступных сегодня ферментных препаратов целевые показатели всасывания жиров составляют от 85 до 95%. Однако у значительного числа пациентов с МВ не удается достичь такого уровня всасывания.

Основные принципы дозирования ферментных препаратов изложены в Европейских рекомендациях [9, 10, 13]

Доза панкреатина индивидуальна для каждого больного. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира.

Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше четырех лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.

Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4-1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 600-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

Рекомендуется:

- Смешать микрогранулы (панкреатин) с небольшим количеством молока либо фруктового пюре и давать с ложки непосредственно перед кормлением; капсулы для маленьких детей можно раскрывать и делить их содержимое в соответствии с рассчитанной потребностью
- Постепенно повышать дозу в соответствии с клиническими симптомами, видом стула и данными копрограммы (нейтральный жир), объективных измерений прибавки массы тела, роста
- После введения в рацион твердой пищи индивидуально титровать дозу ферментов в соответствии с содержанием жира в пище. Для достижения максимального эффекта необходимы регулярные консультации диетолога

Согласующийся с общеевропейскими рекомендациями протокол назначения препаратов панкреатических ферментов, разработанный в Royal Brompton Hospital (Великобритания), приведен в Таблице 1.

Таблица 1. Средние начальные дозы панкреатических ферментов с учетом возраста [8, 25]

Первый год жизни	1/2-1 мерная ложечка Креона Микро в гранулах на одно кормление грудным молоком или эквивалентной смесью (120 мл). 1 мерная ложечка на 4 г жира
Дети до 3 лет	2 капсулы Креона 10 000 с едой, 1 капсула на перекус
Дошкольники	2-3 капсулы Креона 10 000 во время еды, 1-2 капсулы на перекус
Школьники	4-6 капсул Креона 10 000 во время еды, 2-3 капсулы на перекус
Подростки	5-8 капсул Креона 10 000 во время еды, 2-3 капсулы на перекус

Опыт Российского центра муковисцидоза позволил предложить модифицированную таблицу по назначению панкреатических ферментов больным муковисцидозом (Табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации по подбору доз (ЕД липазы) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом [1]

Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500-3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 600-800 ЕД липазы на 1 г жира в питании	2000-6000 ЕД/кг/сут Равноценно 500-4000 ЕД липазы на 1 г жира в съедаемой пище
	500-1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250-500/ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 ЕД/кг в пищу или 10 000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного муковисцидозом	
Дозы выше 6000/кг в пищу или 18 000-20 000 ЕД/кг в сутки угрожают развитием фиброзной колонопатии	

В только что вышедших Общеевропейских рекомендациях гастроэнтерологов, гепатологов и общества муковисцидоза (ESPEN-ESPGHAN-ECFS) представлена следующая схема дозирования панкреатических ферментов (Табл. 3) [13].

Таблица 3. Заместительная панкреатическая терапия, рассчитанная по содержанию липазы [9, 16, 20]

Возраст	Предлагаемая дозировка
Дети грудного возраста (до 12 месяцев)	2000-4000 ЕД липазы/120 мл грудного молока или молочной смеси, что примерно равно 2000 ЕД липазы на 1 г жира в пище
Дети от 1 до 4 лет	2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира в пище, повышая по необходимости (максимальная дозировка – 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки)

Дети старше 4 лет и взрослые	Начиная с 500 ЕД липазы/кг массы тела на прием пищи, повышая постепенно до максимальной дозы, которая составляет: - 1000-2500 ЕД липазы/кг массы тела на один прием пищи, или - 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки, или - 2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира со всеми содержащими жиры приемами пищи, перекусами, напитками
------------------------------	---

Недавнее международное исследование выявило, что, несмотря на общепринятые Европейские рекомендации, средние дозы панкреатических ферментов (от 3,947 до 13,615 ЕД липазы/кг и выше), принимаемых больными муковисцидозом в разных странах, значительно различаются, что еще раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода к подбору заместительной ферментной терапии [26].

Не рекомендуется применение при муковисцидозе препаратов с недоказанными при данном заболевании эффективностью и безопасностью [1, 8, 25].

Ферментные препараты следует принимать с каждым приемом пищи, включая жидкости, содержащие белки и жиры, и крахмал. Рекомендуется делить ферменты, принимая часть дозы в начале приема пищи и в середине.

Показатели эффективности и контроль за подбором дозы ферментов

Эффективность заместительной терапии оценивается по изменению количества каловых масс, их консистенции, исчезновению жира. При этом ребенок начинает прибавлять в массе. При подборе дозы ферментов проводят контроль копрограммы на наличие нейтрального жира 1 раз в 7-10 дней. В идеале нейтральный жир в копрограмме должен отсутствовать, но допускается наличие незначительного количества нейтрального жира. Определение панкреатической эластазы кала-1 не используется для этой цели, данный показатель не зависит от проводимой заместительной ферментной терапии и свидетельствует лишь о степени панкреатической недостаточности.

Недостаточный контроль гастроинтестинальных симптомов

Отсутствие эффекта заместительной терапии может быть из-за: наличия сопутствующей терапии желудочно-кишечного тракта; нарушения режима приема препарата; недостаточного количества принимаемого фермента; потери активности фермента в препарате; инактивации фермента желудочным содержимым [14].

Последний фактор вызывает повышенный интерес, хотя инактивация панкреатических ферментов желудочным соком известна уже многие годы. Панкреатическая липаза необратимо инактивируется желудочным соком при значении рН 4,0 и ниже. Попытки нейтрализовать или ингибировать желудочный сок и тем самым защитить панкреатические ферменты от инактивации делались с различным успехом. При исследовании большого количества антацидов только прием гидроксида алюминия в дополнение к приему панкреатических ферментных препаратов позволил в некоторой степени уменьшить стеаторею по сравнению с лечением только ферментными препаратами. Изучение влияния антагонистов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы дало противоречивые результаты. Прием препаратов этой группы в некоторых случаях позволяет снизить стеаторею или не оказывает никакого эффекта [7, 27]. Прием препаратов, уменьшающих кислотность желудочного сока, у детей младше года не считается оправданным [16].

Другие потенциальные гастроинтестинальные расстройства включают: гастроэзофагеальный рефлюкс, отличающийся высокой распространенностью как среди новорожденных, так и среди пациентов старшего возраста, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, панкреатит у пациентов с сохранной функцией ПЖ, заболевания печени и желчного пузыря, целиакию, аллергию к белкам коровьего молока, лактазную недостаточность и – в очень редких случаях – интолерантность к препаратам на основе свиной поджелудочной железы. Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО), характеризующийся повторными приступами абдоминальных болей в сочетании с различными симптомами обструкции, сравнительно часто встречается при МВ.

При повышении дозы панкреатических ферментов у пациентов с СДИО высока вероятность обострения абдоминальной боли и запоров [16, 17].

У больных муковисцидозом отмечается снижение поступления таурин-конъюгированных желчных кислот вследствие повышенного уровня потерь гастроинтестинального содержимого, с одновременным компенсаторным повышением продукции глицин-конъюгированных желчных кислот. Соответственно, в плазме и желчи при МВ возникает дефицит таурин-конъюгированных желчных кислот, участвующих в эмульгации липидов. До сих пор сохраняются противоречия в решении вопроса относительно способности перорального таурина корректировать дефицит и недостаточность питания [7, 9].

Российский опыт применения минимикросфер Креон

Успешное применение препарата Креон началось в Европе с 1984 г., а в Америке – с 1987 г. Больные муковисцидозом в России получили возможность использовать Креон на десятилетие позже. В 2009 г. Креон® первым был одобрен Американским регулирующим ведомством (FDA) в соответствии с новыми правилами по перерегистрации любых продуктов на основе панкреатических ферментов и рекомендован для лечения панкреатической недостаточности при муковисцидозе, хронического панкреатита и после удаления поджелудочной железы [28-32]. В Российском центре МВ изучались клиническая эффективность и безопасность препарата Креон® в международном исследовании (1993-1995 гг.). По данным этого исследования препарат Креон оказался в 2,5-3 раза эффективнее, чем таблетированные заместительные ферменты (Панзинорм, Мезим, Фестал и др.) [1, 24, 33, 34]. Последние два десятилетия практически все больные муковисцидозом в РФ получали препараты Креон® 10 000 или Креон® 25 000 фирмы «Солвей Фарма», теперь «Эбботт» (США). Позднее было установлено, что по адекватности клинического действия соотношение «Креон 25 000: Креон 10 000» составляет 1:2,5. Креон 25 000 целесообразно использовать в терапии панкреатической недостаточности поджелудочной железы у больных, получающих высокие дозы ферментов (более 20 капсул Креона 10 000 в сутки) [8, 24, 34].

Недавно появившаяся высокоактивная форма препарата Креон 40 000, возможно, позволит сократить количество капсул, одновременно принимаемых больными с приемом пищи, до 1-2 [35]. А Креон 5000, ожидаемый в России в ближайшем будущем, оптимизирует дозирование препарата детям грудного возраста [36].

Разработанная тактика ведения больного МВ при сохраняющемся синдроме мальабсорбции и отсутствии улучшения физического статуса из-за наличия осложнений со стороны ЖКТ или неадекватности дозы панкреатических ферментов представлена в виде алгоритма на Рисунке 1. Эффективность данной схемы была доказана при наблюдении за больными МВ со смешанной формой и некупирующимся кишечным синдромом [7, 24].

Сравнительная характеристика клинической эффективности и безопасности применения Креона и других форм микросферических панкреатических ферментов у больных муковисцидозом

В Российской Федерации на 01.01.2017 г. зарегистрировано кроме Креона три микросферических препарата. В нашей практике мы встречались со следующими: Микразим 10 000 и 25 000 ЕД («СТИ-МЕД-СОРБ», ООО «Группа компаний «ЛЕКСИРЪ» (сейчас «АВВА РУС/СТИ-МЕД-СОРБ»), Россия); Эрмиталь, выпускаемый в трех формах – 10 000 ЕД, 25 000 ЕД и 36 000 ЕД, фармацевтической компании «Грюненталь» («Штада», Германия); Пангрол («Берлин-Хеми», Германия). Препарат Панцитрат ранее довольно широко применялся больными муковисцидозом, особенно взрослыми, и считался препаратом выбора у них, но в настоящее время не зарегистрирован в РФ. Проведенное в 2008 г. мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности Микразима выявило, что препарат обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14%. Поэтому он не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [1, 5]. Препараты Эрмиталь и Пангрол уже имеют положительные отзывы при кратковременном применении и могут рассматриваться как препараты резерва при муковисцидозе [1, 37, 38].

Ферментная терапия при энтеральном питании

Ферментная терапия при энтеральном питании назначается с учетом степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В настоящее время нет достаточных исследований по эффективности использования ферментов при энтеральном питании, по их дозированию и способу введения (при болюсном питании, через зонд, через гастростому).

- Доза фермента подбирается индивидуально из расчета: от 500 ЕД липазы (дети с относительной панкреатической недостаточностью) до 4000 ЕД липазы (абсолютная панкреатическая недостаточность) на 1 г жира в пище с учетом содержания жира в смеси для нутритивной поддержки и состава жира (количества средних и длинноцепочечных триглицеридов).
- Начальная доза панкреатических ферментов при муковисцидозе и абсолютной панкреатической недостаточности подбирается в зависимости от количества капсул Креона, принимаемых для основных приемов пищи (реже исходя из общей суточной потребности).
- Рекомендуется корректировка в соответствии с кишечными симптомами, стеатореей и увеличением веса.
- На среднецепочечные триглицериды (СЦТ) дополнительного назначения ферментов не требуется. Гидролизированные и элементные смеси (см. Табл. 9, Раздел «Диета, ферментная терапия. Витамины») могут применяться у больных с тяжелым течением муковисцидоза, преимущественно для зондового энтерального питания (через назогастральный зонд или гастростому, в связи с со своеобразными органолептическими свойствами) и требуют назначения ферментов из расчета 2000-4000 ЕД липазы на 1 г жира, без учета содержания СЦТ. Например: в 100 мл смеси Пептамен Юниор содержится 3,8 г жира, из них 60% – СЦТ и 40% – длинноцепочечные триглицериды. Начальная дозировка микрокапсулированных панкреатических ферментов составит: 2000 ЕД липазы x 0,4 x 3,8 = 3040 ЕД липазы на каждые 100 мл вводимой смеси.
- Показаниями для применения гидролизатов у младенцев с муковисцидозом могут служить: состояния после операций на кишке (мекониевый илеус) и аллергия к белкам коровьего молока. В остальных случаях нет доказательств, что гидролизированные смеси эффективнее, чем полимерные, назначаемые с панкреатическими ферментами при муковисцидозе [25].

Заключение

Таким образом, несмотря на то что этиология и патогенез поражения поджелудочной железы при муковисцидозе кажутся понятными, разработка заместительной терапии, которая стремится максимально приблизить процессы переваривания и всасывания к физиологической норме, еще далеко не закончена и будет продолжена в будущем совместными усилиями ученых и врачей. Панкреатические ферменты в виде кристаллов (liprotamase), полученные по генно-инженерным технологиям, а также вырабатываемые из бактерий (burlulipase) [1, 39], устойчивые к желудочному соку, уже в ближайшее время могут стать доступными нашим пациентам. Расширяемая география производства панкреатических ферментов, включая нашу страну, требует проведения клинических исследований для изучения эффективности и безопасности вновь производимых препаратов. Экспертный совет считает, что только Креон имеет в России доказанные эффективность и безопасность длительного (пожизненного) применения у больных муковисцидозом всех возрастов, включая новорожденных.

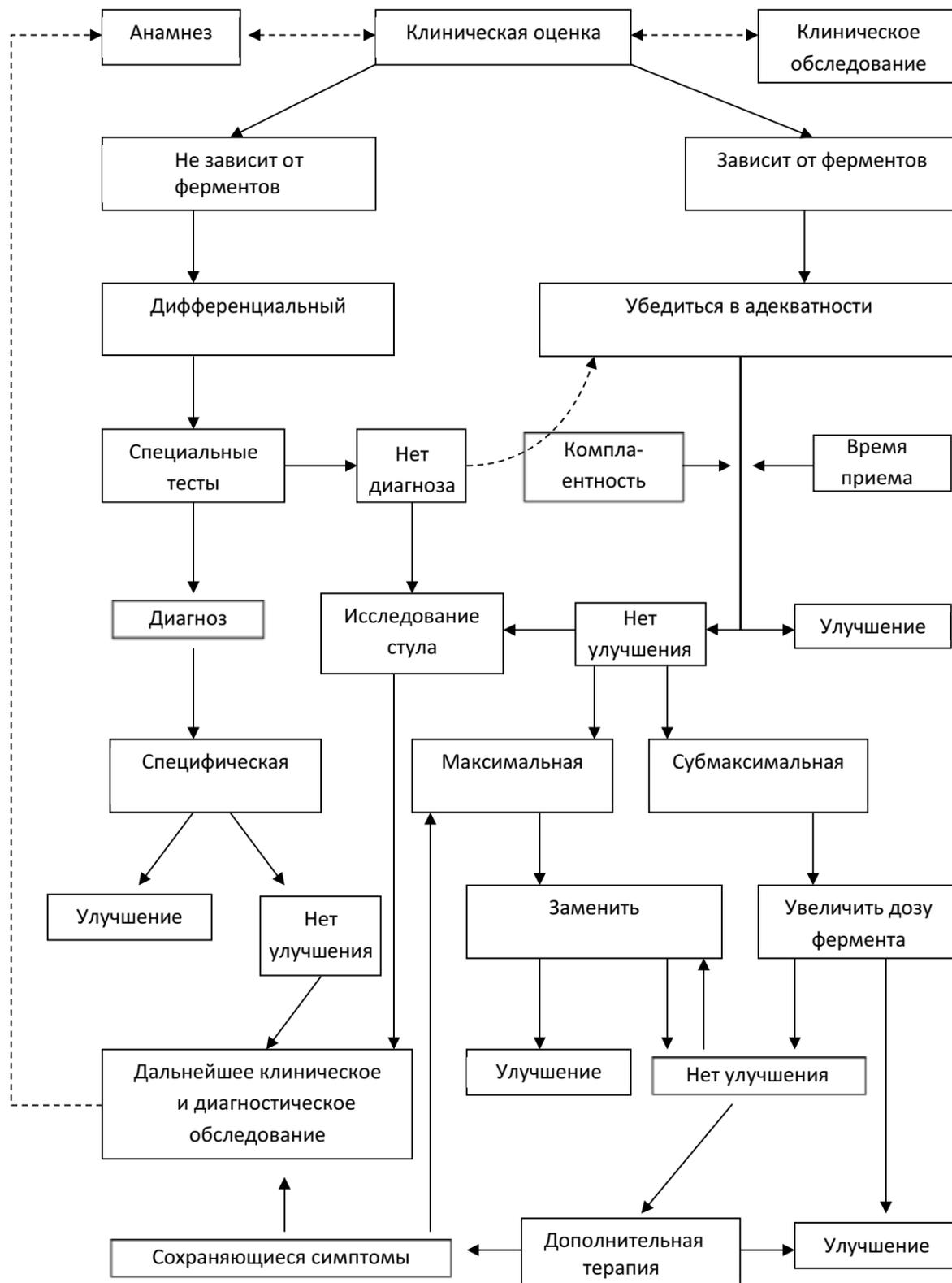


Рисунок 1. Алгоритм действий при не поддающейся традиционной коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы при муковисцидозе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского: 2014; 93 (4): 141-9.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989 Sep 8; 245 (4922): 1066-73.
- Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, Markiewicz D, Aznarez I, Casals T, Larriba S, Mercier B, Cutting GR, Kresova A, Macek MJr, Langfelder Schwind E, Marshall B, Palacio A, Bal J, Nowakowska A, Ferec C, Estivill X, Durie P, Tsui LC. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. Nat Genet. 1999 Jun; 22 (2): 128-9.
- Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Кусова З.А., Капранов Н.И. Система пищеварения при муковисцидозе – терапия наиболее важных патологических состояний. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012; 1: 2-7.
- Barlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Scott C, Bell SC. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA. 2009 Sep 9;3 02 (10): 1076-83.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Шелепнева Н.Е. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 98-105.
- Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., Рычкова С.В., Звягин А.А., Файзуллина Р.А., Шеина О.П., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Нижевич А.А., Печкуров Д.В., Урсова Н.И., Хавкин А.И., Потапов А.С., Алимова И.Л. Рекомендации «Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике». Вопросы детской диетологии. 2014; 12 (3): 66-71.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E., Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51-75.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines J Cyst Fibros 2014;13(1):23-42.
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: Медпрактика-М, 2015.
- Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr Drugs. 2000; 2 (3): 205-22.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Wolfe S, Schneider SM, Wilchansky M. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition 2016; 35: 557-577.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы при муковисцидозе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93(4): 124-31.
- Lippold BC. What is the ideal size for enteric-coated pancreatin preparations? Drugs made in Germany 1998; 41(2): 52-6.
- Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010;9:323-9.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35: 246-59.
- Taylor C, Willson NB, Littlewood J, Morton A, Watson H, Wolfe S, UK cystic fibrosis trust nutrition working group. Bromley: Nutritional management of cystic fibrosis; 2002.
- Stapleton D, Ash C, King S, Volders E, Graham C, Yard K, Matson A, Collins C. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis. 2006.
- Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrel PM, Marshall BC, MD, Accurso FJ. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: 73-93.
- Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155: 94-105.

22. Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, Stapleton D. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health. 1999; 35:125-9.
23. Smyth RL, Ashby D. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case control study. Lancet 1995; 346 (8985): 1247-51.
24. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
25. Balfour-Lynn I (ed) Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2014. Royal Brompton & Harefield. NHS Foundation Trust. 2014.
26. Calvo Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Walet S, Martins T, Boon M, Ruperto M, Speziali C, Woodcock S, Witters P, Masip E, Barreto C, de Boeck C, Ribes-Koninckx C. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview. J Cyst Fibros. 2016; 15 (1): 3.
27. Gooding, D. Westaby. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis. In Cystic fibrosis. Third ed. Hodson M, Duncan G, Bush A (eds.). London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2007.
28. Van der Doef HPG, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome and constipation. Curr Gastroenterol Rep. 2011; 13: 265-70.
29. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Adv Ther. 2010; 27 (12): 895-916.
30. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. Clin Drug Investig. 2010; 30 (6): 351-64.
31. Wier HA, Kuhn RJ. Pancreatic enzyme supplementation. Curr Opin Pediatr. 2011; 23 (5): 541-4.
32. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. Ann Pharmacother. 2011; 45 (5): 658-66.
33. Kashirskaja N, Hill CM, Illangovan P. The relative contribution of optimal nutritional support in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine. 1996; 89 (27): 48-50.
34. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1 (5): 74-8.
35. Littlewood JM, Connett GJ, Sander-Struckmeier S, Henniges F. Creon 40,000 Study Group. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. Expert Opin Drug Saf. 2011 10 (2): 197-203.
36. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2015; 14 (2): 275-81.
37. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в России. Русский медицинский журнал. 2014; 19 (12): 737-42.
38. Орлов А.В., Никитина М.И., Пашкевич А.А., Ковалев В.Н. Эффективность и безопасность мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000 Ед и 25 000 Ед у больных с муковисцидозом. Педиатр. 2016; VII (1): 22-6.
39. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, Jain R, Witte S, Forssmann K. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. J Pediatr. 2016; 176: 156-61.

5.4. Противовоспалительная терапия

Введение

Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных муковисцидозом оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при муковисцидозе (МВ) является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией. В связи с этим противовоспалительная терапия приобретает при МВ все более широкое распространение, хотя применение противовоспалительных препаратов при хронической синегнойной инфекции до сих пор дискутируется и анализируется в Кохрановских обзорах [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Чаще всего в качестве противовоспалительных препаратов применяются:

- макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин),
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен) и
- системные и ингаляционные кортикостероиды.

При этом активно анализируются противовоспалительные эффекты различных препаратов, применяемых для терапии данной категории больных, и ведутся поиски новых альтернативных лекарственных средств [4].

Макролидные антибиотики

Макролидные антибиотики в настоящее время широко используются с противовоспалительной целью при МВ в сочетании с хронической синегнойной инфекцией [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Накоплено достаточно доказательств того, что макролиды снижают образование провоспалительных цитокинов *in vitro* и в естественных условиях [10, 11]. Российскими авторами был показан эффект кларитромицина в течение 12 месяцев. В ходе многочисленных исследований установлено, что современные макролиды при длительном применении в малых дозах (субтерапевтических) обладают иммуномодулирующим действием, прямым противовоспалительным эффектом, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-8; подавляют внутрилегочный выброс нейтрофилов и нейтрофильную хемотаксическую активность, уменьшают образование иммунных комплексов антиген-антитело на поверхности эпителиальных клеток в дыхательных путях, где в качестве антигена выступает биопленка, образующая защиту микроколоний синегнойной палочки. Макролиды снижают в эксперименте обмен между фенотипами мукоидных и немучкоидных штаммов *P. aeruginosa*, затрудняют ее адгезию к слизистой бронхов, ингибируют синтез альгината, улучшают реологию мокроты, стимулируют мукоцилиарный клиренс, в комбинации с фторхинолонами (ципрофлоксацин) усиливают действие последних в результате увеличения проникновения внутрь микробной клетки; оказывают прямое воздействие на *P. aeruginosa* в виде уменьшения ее жизнеспособности, ингибирования синтеза белка и факторов вирулентности. В результате лечения макролидными антибиотиками наблюдается улучшение показателей функции внешнего дыхания, включая ФЖЕЛ и ОФВ1. Благодаря системному противовоспалительному эффекту длительный прием макролидов существенно снижает частоту гепатобилиарных осложнений.

В качестве системных противовоспалительных препаратов при муковисцидозе применяют азитромицин (15-членный макролид) и кларитромицин (14-членный макролид). Основным показанием к применению макролидных антибиотиков является наличие хронической синегнойной инфекции. **Методика назначения:** 15-членный макролидный антибиотик азитромицин назначается в дозе 250 мг (больным с весом менее 40 кг) и 500 мг (больным с весом 40 кг и более) через два дня на третий между приемами пищи. Длительность терапии индивидуальна у каждого больного.

- 14-членный макролидный антибиотик кларитромицин назначается в дозе 125 мг (больным с весом менее 40 кг) или 250 мг (больным с весом 40 кг и более) через день независимо от приема пищи [1, 12].
- Прием макролидных антибиотиков может сочетаться с КС. Следует избегать сочетанного назначения азитромицина и кларитромицина с блокаторами дофаминовых рецепторов II поколения и антацидами.

По данным Российского центра МВ (Радионович А.М., 2005), длительное применение макролидов в субингибирующих дозах можно считать безопасным по общему числу (7,2%) и характеру побочных

эффектов: 3,6% – желудочно-кишечные расстройства, не потребовавшие отмены препарата, и 3,6% – аллергические проявления [11].

Рекомендации терапии для поддержания функции легких с учетом уровня доказательности установили ранг рекомендаций В [12, 13].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива КС. Однако это касается только ибупрофена. Высокие дозы ибупрофена (при концентрации в плазме от 50 до 100 г/мл) были изучены у детей с МВ в течение 4 лет в рандомизированном двойном слепом исследовании [14]. В дальнейшем десятилетнее наблюдение зарегистрировало сохранение повышения функции легких [15].

При легкой форме заболевания у детей, получавших ибупрофен, отмечено меньшее снижение ОФВ1 (на 33%) по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Благоприятное влияние ибупрофена на прогрессирование болезни легких было подтверждено и в многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 142 пациентов с МВ [16].

Все исследования показали, что риск побочных эффектов связан в основном с желудочно-кишечными расстройствами и кровотечением, при этом польза может превалировать над рисками.

Методика назначения

Ибупрофен назначается в дозе 20-30 мг на 1 кг массы тела дважды в день детям в возрасте от 6 лет. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г. Максимальная суточная доза для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет – 1 г. Таблетки следует запивать водой.

В Кохрановском систематическом обзоре проведена оценка эффективности применения нестероидных противовоспалительных лекарств у пациентов с муковисцидозом. Анализ 6 исследований, из которых 4 включали 287 больных в возрасте от 5 до 39 лет с максимальным периодом наблюдения 4 года, показал, что высокие дозы ибупрофена могут замедлить прогрессирование поражения легких у пациентов с муковисцидозом, особенно у детей. Уровень доказательности – В [14, 15, 16, 17].

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) не рекомендовано из-за их побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [18]. В отечественных исследованиях эффективности и безопасности нимесулида при МВ было показано, что в течение 6 месяцев не удалось выявить положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [19].

Показание – хроническая синегнойная инфекция.

Использование глюкокортикостероидов в терапии легочной патологии у больных муковисцидозом

Кортикостероиды (КС) как системные противовоспалительные средства применяются давно, и их противовоспалительная эффективность в настоящее время очевидна. Использование КС в ряде случаев является необходимым и зачастую единственным решением при лечении больных МВ. В отношении глюкокортикоидов, применяемых через рот, известно, что они могут улучшить функцию легких (данные получены для дозы преднизолона 1 и 2 мг/кг при исследовании длительностью до 4-5 лет), однако их использование при МВ ограничивается серьезными побочными эффектами [20, 21]. Нежелательные явления при глюкокортикоидной терапии можно разделить на две группы: I группа – частые, но неопасные для здоровья и жизни ребенка, зависящие в первую очередь от дозы препарата. Это проявления экзогенного гиперкортицизма – увеличение аппетита, прибавка веса, кожно-трофические изменения: истончение, сухость кожи, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка. При больших дозах КС и их длительном применении эти явления возникают практически у всех детей. Частой реакцией является лейкоцитоз. Могут наблюдаться гипокалиемия, увеличение печени, в которой происходит метаболизм КС.

II группа нежелательных проявлений может рассматриваться как осложнения гормональной терапии, которые встречаются нечасто и зависят не столько от дозы, сколько от индивидуальных особенностей больного, его генетической и конституциональной предрасположенности. В данную

группу входят такие осложнения, как подавление функции коры надпочечников и продукции АКГТ, инфекционные осложнения, повышение АД, остеопороз, язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте, гипергликемия и гликозурия, психические расстройства, миопатия, катаракта, задержка роста.

Чтобы свести к минимуму данные эффекты, были использованы ингаляционные кортикостероиды [12, 13, 20, 21, 22].

Показанием к применению ингаляционных кортикостероидов является сочетание муковисцидоза с бронхиальной астмой, гиперреактивностью бронхов, а также наличие таких аллергических состояний, как поллинозы, или сезонные аллергические риниты. Обычно применяют беклометазона дипропионат, будесонид или флутиказона пропионат. Препараты применяют в форме монотерапии, а также в сочетании с β_2 -агонистами различной длительности действия (формотерол, салметерол – препараты длительного действия; сальбутамол, фенотерол – препараты короткого действия). Все препараты применяются в дозах, рекомендуемых в педиатрической практике, с различными вариантами использования (дозированный ингалятор плюс спейсер, небулайзер, турбухалер, мультидиск и др.).

Рекомендации по терапии для поддержания функции легких с учетом уровня доказательности показали нецелесообразность применения ингаляционных кортикостероидов при МВ, исключая вышеобозначенные заболевания, сочетающиеся с МВ. Ранг рекомендаций – D [4, 29].

Тем не менее необходимы дальнейшие углубленные исследования данной проблемы и клинические наблюдения, чтобы окончательно решить вопрос о целесообразности их назначения с противовоспалительной целью.

Пероральное применение глюкокортикоидов. Согласно сложившемуся мнению, пероральное применение кортикостероидов при легочной и смешанной формах МВ эффективно, но длительное их применение сопряжено с выраженным побочным эффектом. В то же время частота осложнений при лечении глюкокортикоидами прямо зависит от применяемой дозы и продолжительности лечения.

КС часто назначают при обострении заболевания, так как они оказывают выраженный эффект на воспалительный процесс в дыхательных путях, уменьшают продукцию бронхиального секрета и потенцируют действие β_2 -агонистов. Системные КС назначаются также при наличии бронхиальной гиперреактивности, АБЛА. При быстро прогрессирующем течении МВ, в случаях тяжелого инфекционно-воспалительного процесса показано длительное системное лечение преднизолоном [27, 28].

В начале 90-х гг. XX в. в НИИ педиатрии АМН СССР российскими учеными С.В. Рачинским и Н.И. Капрановым впервые было предложено использовать более низкие дозы преднизолона – 0,3-0,5 мг/кг – альтернирующими курсами [10, 11, 12, 29]. Европейские исследователи предлагали более высокие дозы – 1-2 мг/кг – альтернирующими курсами. В последнем Кохрановском обзоре 2013 г. проведен анализ различных доз оральных глюкокортикоидов [29]. Обзор показал большое количество нежелательных реакций на все дозы, но особенно при использовании дозы от 1 до 2 мг/кг длительными курсами (от 12 недель до 4 лет). Побочные эффекты наиболее значимы в детском возрасте, так как замедляют линейный рост, особенно у мальчиков, даже после их отмены, в течение шести-семи лет. Здесь же обсуждались альтернирующие курсы, предложенные исследователями Российского центра муковисцидоза. В обзоре отмечается, что в ряде исследований зарегистрировано улучшение функции легких при краткосрочном назначении до 12 недель. Вызывает разочарование тот факт, что воздействие на выживание и качество жизни не зарегистрировано и уровень доказательности остается низким.

В работах, выполненных в Российском центре муковисцидоза, было показано, что длительное применение КС в терапии МВ оказывает выраженный клинико-функциональный эффект [22, 25, 28]. При этом было показано, что только альтернирующие короткие курсы преднизолона (АКП) в дозах 0,3-0,5 мг/кг обладают антифибротическим действием, что подтверждалось снижением до нормы уровня сывороточного цитокина TGF β . При этом АКП не вызывали побочных эффектов и осложнений, характерных для терапии высокими дозами глюкокортикостероидов.

Показания для назначения преднизолона у больных муковисцидозом [1, 2, 21, 27, 28]

1. Тяжелое течение основного заболевания, обусловленное частыми обострениями легочной болезни с явлениями выраженной дыхательной недостаточности, вызванной обширными поражениями легких в виде пневмонических очагов, диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов и эмфиземы:
 - обструктивный синдром, рефрактерный к действию β_2 -агонистов.
2. При воспалении, сопровождающем:
 - образование ателектазов в легких;
 - Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).

Методика назначения преднизолона. Преднизолон назначается из расчета 1 (1-2) мг/кг фактического веса. Препарат применяется внутрь с учетом суточного ритма (6-8 часов утра) в течение 15-20 дней, до получения признаков стабилизации клинического состояния. Принимать таблетки необходимо во время приема пищи или сразу после него. Запивать лекарство небольшим количеством жидкости.

Далее доза преднизолона постепенно снижается. Скорость снижения дозы препарата определяется исходной суточной дозой. Так, при исходной дозе 15 мг/сут и более снижение должно составлять 1,25 мг 1 раз в 3-4 дня. При снижении исходной дозы с 15-10 мг/сут снижение должно составлять по 1,25 мг 1 раз в 5-7 дней и т.д. – до 0,3-0,5 мг/кг/сут, которые пациент принимает через день длительное время – альтернирующий курс приема преднизолона.

Таким образом, длительное использование преднизолона в дозе 1-2 мг/кг сопровождается побочными эффектами и осложнениями. Альтернирующие курсы преднизолона в дозах 0,3-0,5 мг/кг могут применяться в тяжелых случаях МВ.

Таблица. Противовоспалительная терапия при муковисцидозе*

Название	Форма	Эффекты	Уровень доказательности** [4]
Глюкокортикоиды	Перорально	Улучшение функции легких. Серьезные побочные эффекты при длительном лечении	D
	Ингаляции	Недостаточные доказательства выгоды или риска. Исследованы небольшие популяции	D
	В эритроцитарной массе	Некоторое улучшение ОФВ1. Результаты предварительные	Нет
Нестероидные противовоспалительные препараты. Ибупрофен	Перорально	Медленное прогрессирование заболевания легких Существует риск желудочно-кишечных кровотечений	B
Антибиотики Азитромицин	Перорально	Значительное улучшение ОФВ1. Уменьшение числа обострений. Снижение уровня провоспалительных цитокинов	B
	Перорально	Снижение уровней TNF- α и IL-8 в плазме крови и мокроты. Значительное улучшение функций легких	
Пульмозим (Pulmozyme) – дорназа альфа	Ингаляции	Снижение воспалительных маркеров мокроте. Уменьшение скорости снижения функции легких и риска обострений Хорошо переносится	A
		Высокий уровень доказательности**: • среднетяжелое и тяжелое течение заболевания • легкое течение или асимптоматическое	B

Антагонисты лейкореиновых рецепторов Антагонисты BLT1-рецепторов (BLT1)	Перорально	Испытание прекращено во 2-й фазе из-за серьезных респираторных побочных эффектов	Испытания прекращены
Антагонисты цистеинил-рецепторов лейкотриена (1CysLT1): Монтелукаст Зафирлукаст	Перорально	Улучшение толерантности к физической нагрузке, снижает респираторные симптомы и воспалительные параметры Нет многоцентровых пролонгированных испытаний с большим количеством пациентов	Нет убедительных доказательств пользы

* Massimo Conese, Mario Romano, Maria Lucia Furnari, Elena Copreni, Ida De Fino, Francesca Pardo and Luis V. J. Galiotta. New Genetic and Pharmacological Treatments for Cystic Fibrosis. Current Pediatric Reviews, 2009; 5: 8-27 [4]

** Дополнения авторов Консенсуса

Литература

1. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 3-е изд. (1-е в 2001), переработанное и дополненное. Под редакцией Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: ООО «4 ТЕ Арт», 2008. – С. 124.
2. Капранов Н.И., Передерко Л.В., Каширская Н.Ю., Пухальский А.Л., Толстова В.Д., Шмарина Г.В. Системные и ингаляционные кортикостероиды в комплексном лечении бронхолегочных поражений у детей с муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2009; 1: 60-8.
3. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Кокаровцева С.Н. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пульмонология. 2001; 3: 41-45.
4. Massimo Conese, Mario Romano, Maria Lucia Furnari, Elena Copreni, Ida De Fino, Francesca Pardo, Luis V. J. Galiotta. New Genetic and Pharmacological Treatments for Cystic Fibrosis. Current Pediatric Reviews, 2009, 5: 8-27.
5. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000407.
6. Balfour-Lynn I, Walters S, Dezateux C. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001915.
7. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1356-62.
8. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 156-63.
9. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290: 1749-56.
10. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D, Kashirskaja NJ. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. Mediators Inflamm 2004; 13: 111-7.
11. Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Клиническое значение длительного применения субтерапевтических доз макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. Пульмонология. 2006. Приложение по муковисцидозу. С. 40-6.
12. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Guideline Summary/ NGC:009821, 2013 Apr 1 <https://www.guideline.gov/summaries/summary/45307>.
13. Cystic brosis pulmonary guidelines: chronic medications for main-tenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957–69.
14. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995; 332: 848-54.

15. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. *Ped Pulmunol.* 2002; Suppl 24: 164.
16. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* 2007; 151: 249-54.
17. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. *Ped. Pulmunol.* 2004; Suppl. 27: 322.
18. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet.* 2006; 368: 1745-7.
19. Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2001; 3: 46-50.
20. Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW. *Paediatr Drugs.* The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. 2009; 11 (2): 101-13.
21. Flume P.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957-69.
22. Передерко Л. В. Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства в длительной терапии муковисцидоза у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; 143: 8-10.
23. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, 2007; Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis (Cochrane review), 2013: http://www.cochrane.org/CD000407/CF_use-oral-steroids-cystic-fibrosis
24. Flume PA. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957-969.
25. Pukhalsky A, Petrova N, Zakharova E, Avakian L, Kapranov N, Alioshkin V. TNF gene polymorphisms in cystic fibrosis patients: contribution to the disease progression. *Journal of Translational Medicine* 2013, 11:9.
26. Moin D.M., Kapranov NI, Kashirskaja NJ et al. Glucocorticoid hormones in complex treatment of CF children. XI International Cystic Fibrosis Congress. Dublin, Ireland. August, 1992. – WP40.
27. Kapranov N, Kashirskaja N, Moin D. Hormones in complex therapy of CF children. Sixth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Washington, D.C., October 15-18, 1992; 356: 331.
28. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Моин Д.М., Петрова Н.В., Симонова О.И., Хафизова З.А., Шабалова Л.А. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 1992; 4: 4-9.
29. Cheng K, Ashby D, Smyth RL Use of oral steroids for cystic fibrosis Published Online: June 24, 2013, <http://summaries.cochrane.org/CD000407/use-of-oral-steroids-for-cystic-fibrosis>

6. Осложнения муковисцидоза

6.1. Остеопороз

6.1.1. Определение и причины развития

Остеопороз (М80-82) при МВ носит вторичный характер. Поскольку продолжительность жизни при МВ увеличивается, у некоторых больных возможно развитие и первичного остеопороза. В настоящее время в нашей стране используется классификация 1997 г., рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по остеопорозу [1].

Согласительная комиссия по Европейскому консенсусу решила использовать термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости и переломы) [2], а не «остеопороз», что может быть неточным с учетом современных знаний. Эксперты ведущих международных обществ (Международного общества по клинической денситометрии (ISCD), Международного Фонда остеопороза (IOF), Европейского общества кальцифицированной ткани (ECTS)) используют термин «остеопороз» у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе с муковисцидозом. Для РФ, учитывая особенности медицинского обеспечения, рекомендуется оставить диагноз «остеопороз» [3, 4].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50-75%) [2]. По данным российских исследователей, в детском возрасте частота снижения минеральной плотности кости (МПК) составляет от 33 до 65,2% и остеопороза – от 7,7 до 15,6% [5, 6, 7, 8]. Во взрослой популяции больных муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза – 8,4% [3].

Этиология и патогенез остеопороза при МВ. Остеопороз при МВ является классическим примером мультифакториального заболевания. К основным причинам его развития относят [2, 9, 10, 11, 12]:

- Хронический микробно-воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α и пр.), приводит к повышению костной резорбции через экспрессию остеобластами лиганда рецептора ядерного фактора капа-бета (RANKL) и нарушению соотношения RANKL/остеопротегерин. Имеются данные о нарушениях канонического Wnt-сигнального пути
- Дефицит витамина D
- Дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых
- Низкий индекс массы тела и/или низкий вес
- Задержку полового созревания, гипогонадизм
- Длительную (≥ 3 мес) терапию пероральными глюкокортикоидами
- Сахарный диабет на фоне МВ
- Низкую физическую активность
- Трансплантацию органов и иммуносупрессивную терапию
- Дефицит витамина К
- Низкое потребление кальция
- Гипоксию и гиперкапнию
- Влияние генетического статуса. В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с развитием низкой костной массы [7, 13], большинство других авторов не отмечают данной связи.

6.1.2. Клинические проявления

Основным клиническим проявлением остеопороза, в том числе при МВ, являются остеопоротические переломы костей скелета, развивающиеся при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста, при кашле) или спонтанно. Остеопоротические переломы могут иметь любую локализацию, но наиболее часты переломы тел позвонков, проксимальных отделов

бедренной и плечевой костей, дистального отдела предплечья. В детском возрасте переломы проксимального отдела бедренной кости наблюдаются редко. К остеопоротическим переломам не относят переломы костей лицевого скелета, пальцев рук и ног.

Переломы тел позвонков обычно происходят бессимптомно и могут быть выявлены случайно при рентгенологическом исследовании. Деформации позвонков приводят к развитию патологического кифоза, снижению роста.

Боли в костях неспецифичны, в большинстве случаев характеризуются как ноющие, локализуются в нижней части спины, постепенно усиливаются в течение дня и ослабевают в горизонтальном положении. Их причина – распространенные деформации тел позвонков и деформация позвоночника в целом с формированием грудного кифоза и компенсаторного лордоза поясничного отдела. Появление острой боли или усиление хронической боли в спине может свидетельствовать о переломе позвонка. Скелет ребенка является динамичной структурой, поэтому возможно не только восстановление МПК. Описаны случаи восстановления формы ранее деформированных позвонков при прекращении воздействия факторов риска или под влиянием терапии бисфосфонатами [14]. Менее подвержены восстановлению среднетяжелые и тяжелые деформации позвонков, этот процесс реже происходит у подростков и не описан у взрослых [14].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику остеопороза с рахитом у детей и остеомаляцией у взрослых – заболеваниями, связанными с тяжелым дефицитом витамина D. Они редко описываются у пациентов с МВ. Кальципеническая остеомаляция (у детей – рахит) – торможение обызвествления костной ткани при сохраняющейся скелетной массе (уменьшение количества кальция на единицу массы кости). У взрослых пациентов наблюдаются деминерализация скелета (чаще страдают позвонки, кости таза и нижних конечностей), мышечные симптомы (боль и слабость) и сенсорная нейропатия. Лоозеровские зоны при остеомаляции, также известные как «недостаточные переломы» (дефекты кортикального слоя ребер, лопатки, лобковых костей, длинных трубчатых костей), ошибочно принимают за остеопоротические переломы. Для остеомаляции характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(OH)D в сыворотке крови (см. Раздел «Лабораторная диагностика»).

6.1.3. Диагностика остеопороза

Помимо оценки клинической картины в диагностике остеопороза используются остеоденситометрия, рентгенография, лабораторные методы исследования.

Остеоденситометрия

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) является «золотым стандартом» количественного определения содержания костных минералов (СКМ, г/см) и МПК (г/см²).

В возрастной группе до 20 лет предпочтительными зонами измерения СКМ и МПК являются поясничный отдел позвоночника в переднезадней проекции и все тело, исключая голову [15, 16, 17]. Рекомендация по исключению костной минеральной плотности головы из данных исследования по программе «все тело» имеет наибольшее значение у детей раннего возраста, поскольку в этом возрасте в костях головы содержится значимая доля содержания минерала. Исследование МПК проксимального отдела бедра не проводится у детей и подростков в связи с вариабельностью развития скелета.

Для оценки МПК у детей и подростков используют педиатрические программы, которые входят в базовое обеспечение современных денситометров. У пациентов с низким ростом возможна гипердиагностика дефицита костной массы в результате более выраженного уменьшения площади кости по сравнению с содержанием костных минералов. Чем ниже рост, тем ниже костная плотность. Чтобы избежать такой гипердиагностики у больных моложе 20 лет с ростом ниже среднего показателя здорового контроля того же возраста и пола на 1 и более стандартных отклонений, минеральная плотность кости по Z-критерию должна анализироваться с учетом роста или костного возраста [15, 16, 17].

У взрослых больных МВ обычно проводится исследование поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции и с 20 лет – проксимального отдела бедренной кости (анализируется об-

ласть шейки бедра (Neck) и общий показатель бедра (Total Hip), для заключения выбирается область с наименьшим значением Z- или T-критерия). При невозможности оценки поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, а также при гиперпаратиреозе может исследоваться дистальный отдел предплечья [16, 18].

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T- и Z-критериев.

T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [16, 19].

У детей, подростков, мужчин младше 50 лет и женщин детородного возраста для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста). T-критерий не используется. Для этих возрастных групп термины «остеопения» и «остеопороз» не могут отражаться в DXA-протоколе. В случае когда МПК по Z-критерию ≤ -2 SD, следует применять термин «низкая минеральная плотность кости» или «низкая костная масса» [15, 16, 19].

В протоколе исследования DXA указывается на наличие переломов.

Особенности остеоденситометрии при муковисцидозе: Согласно Европейским рекомендациям (European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines (2011)), первое рутинное исследование костной плотности у детей рекомендовано в возрасте 8-10 лет, но может быть проведено и раньше при наличии значимых факторов риска остеопороза [17].

Повторные измерения МПК у детей, подростков и взрослых до 50 лет проводят приблизительно:

- каждые 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD,
- каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD,
- ежегодно, если Z-критерий < -2 SD или есть низкоэнергетические переломы в анамнезе или имеются значимые факторы риска остеопороза.

У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше рекомендуется проведение остеоденситометрии приблизительно [17]:

- каждые 5 лет, если T-критерий выше -1 SD,
- каждые 2 года, если T-критерий между -1 и -2,5 SD,
- ежегодно, если T-критерий $\leq -2,5$ SD или имеются значимые факторы риска остеопороза.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиостеопоротической терапии. Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза DXA проводят 1 раз в 6-12 мес у детей и 1 раз в 12 мес у взрослых на одном и том же аппарате (желательно одним и тем же специалистом).

Рентгенография

Рентгенография костей скелета проводится для диагностики переломов. Большинство переломов тел позвонков происходит бессимптомно и выявляется случайно при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. Поэтому приняты определенные показания к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для диагностики деформаций тел позвонков.

У взрослых больных показаниями являются:

- появление боли в спине:
 - с низкой МПК,
 - длительно принимающих системные глюкокортикостероиды (ГКС),
 - с травмой, в том числе при падении с высоты собственного роста или при подъеме тяжести;
- выраженный грудной кифоз;
- снижение роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет.

У детей и подростков основным показанием для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника считается длительная терапия пероральными глюкокортикоидами. Исследование проводят до начала лечения глюкокортикоидами, а далее повторяют 1-2 раза в год.

Возможно проведение рентгенографии при наличии других существенных факторов риска переломов [14].

Для оценки деформаций (переломов) позвонков на рентгенограмме у детей и взрослых применяют различные методы рентгеноморфометрии, но чаще всего – полуколичественный метод Дженанта [1]. Он предусматривает измерение трех высот позвонков (передней, средней и задней) – с T4 до L4. Переломом позвонка считается снижение его высоты на $\geq 20\%$. При передней клиновидной деформации в большей степени снижена передняя высота позвонка, в меньшей степени, но обязательно, снижена средняя высота и остается неизменной задняя высота тела позвонка. При задней клиновидной деформации в наибольшей степени снижена задняя высота, в меньшей степени – средняя высота, не изменяется передняя высота тела позвонка. Двояковогнутая деформация тела позвонка (по типу «рыбьего») характеризуется значительным уменьшением средней высоты, небольшим снижением или отсутствием снижения передней и задней высот исследуемого тела позвонка. Компрессионная деформация – это равномерное или неравномерное снижение всех высот позвонка. Выделяют три степени деформации (перелома) позвонка: при легкой степени высота позвонка снижается на 20-25%; при умеренной – более чем на 25%, но $\leq 40\%$, при тяжелой – $> 40\%$ [1].

Деформации тел позвонков могут быть выявлены при проведении DXA позвоночника в боковой проекции. Рентгеноморфометрический анализ проводится так же, как и при обычной рентгенографии, однако лучевая нагрузка при DXA значительно ниже.

Методы лабораторной диагностики остеопороза

Изменения лабораторных показателей, в том числе маркеров костного обмена, не являются критериями постановки диагноза остеопороза. Лабораторные методы используются для проведения дифференциальной диагностики остеопороза с другими заболеваниями скелета (Табл. 1), оценки безопасности назначения антиостеопоротических препаратов, анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

К основным лабораторным показателям относят определение [20, 21, 22]:

- общего и ионизированного кальция, фосфора крови;
- креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта;
- щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови – более 30 нг/мл (75 нмоль/л) и менее 100 нг/мл (250 нмоль/л) [21, 22]. У всех больных МВ рекомендовано ежегодное измерение 25(OH)D, предпочтительнее в конце зимы. Исследование 1,25(OH)D проводить не надо [22].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика остеопороза с другими заболеваниями скелета по лабораторным показателям крови (адаптировано из [21])

Заболевания	Кальций	Фосфор	ПТГ	ЩФ
Остеопороз	N	N	N	N
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	↑
Гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях	↑	N	↓	↑
Недостаточность витамина D	↓ или N	↓ или N	↑ или N	↑ или N
Остеомаляция	↓	↓	↑	↑

Исследование костных биомаркеров у взрослых проводится для изучения обмена кости.

К маркерам резорбции относят: оксипиридинолин и дезоксипиридинолин мочи, оксипролин и кальций мочи, N- и C-концевые телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, тартратрезистентную кислую фосфатазу в плазме крови. Маркерами костеобразования являются: остеокальцин сыворотки крови, костная щелочная фосфатаза сыворотки крови, C- и N-концевые пропептиды проколлагена I типа (P1CP; P1NP) сыворотки крови.

Рабочая группа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендуют для исследования костного обмена ограничиться двумя маркерами сыворотки крови: P1NP (маркер костеобразования) и CTX (маркер резорбции кости) [21]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней оценки (через 3 мес) эффективности антирезорбтивной (CTX сыворотки) или костно-анаболической (P1NP сыворотки) терапии.

Исследование костных биомаркеров у детей не рекомендуется, поскольку они в основном отражают линейный рост, а не сам костный обмен [14]. Для оценки костного обмена у детей может быть использована только биопсия подвздошной кости, что редко применяется в клинической практике [14].

Алгоритм FRAX®

Алгоритм FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) – метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов. Применяется у женщин после наступления менопаузы и у мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу остеопороза. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе). Алгоритм сконструирован так, чтобы его можно было легко использовать врачу, не имеющему специальных знаний в области остеопороза, в частности врачу первичного звена [18]. FRAX® определяет у конкретного человека абсолютный риск как основных для остеопороза переломов (позвонков, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра в течение ближайших 10 лет жизни.

6.1.4. Установление диагноза «остеопороз»

Дети и подростки По мнению экспертов ISCD (Международного общества по клинической денситометрии, пересмотр официальной позиции в педиатрии от 2013), диагноз «остеопороз» у детей и подростков не может быть поставлен только на основании данных остеоденситометрии [15]. Он ставится при наличии [15]:

- одного и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению МПК. При наличии компрессионных переломов позвонков не требуется, чтобы Z-критерий был ≤ -2 SD;

или

- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию ≤ -2 SD.

Клинически значимый анамнез переломов – это:

- два и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;
- три и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В то же время эксперты ISCD допускают, что МПК (или содержание костного минерала) по Z-критерию > -2 SD не исключает хрупкости кости и высокий риск переломов [15].

Взрослые:

Женщины до менопаузы и мужчины младше 50 лет. Диагноз «остеопороз» не должен основываться только на данных остеоденситометрии [19], необходимо принимать во внимание наличие других факторов риска, анамнез низкоэнергетических переломов, прием лекарственных средств, приводящих к развитию остеопороза (например, длительный прием пероральных глюкокортикоидов).

Женщины в постменопаузе и мужчины 50 лет и старше. Диагноз устанавливается на основании данных остеоденситометрии (T-критерий $\leq -2,5$ SD) или при наличии низкоэнергетического (остеопоротического) перелома [1, 18]. У пациентов, длительно (3 мес и более) принимающих пероральные ГКС, диагноз «глюкокортикоидный остеопороз» ставится при более высоких значениях T-критерия ($\leq -1,5$ SD). При высоком абсолютном риске переломов в ближайшие 10 лет по данным алгоритма FRAX® может быть поставлен диагноз «вероятный остеопороз» и назначено лечение.

Формулировка диагноза и интерпретация заключения DXA:

Пример 1. Остеопороз вторичный на фоне муковисцидоза, перелом тела L3 позвонка.

Пример 2. Остеопороз вторичный (на фоне муковисцидоза, приема пероральных глюкокортикоидов), переломы тел L3 и L4 позвонков.

- *Пример 3.* Низкая МПК на фоне муковисцидоза (Z-критерий ≤ -2 SD). Группа риска по развитию переломов.

6.1.5. Профилактика развития остеопороза

К основным мерам профилактики относятся сбалансированное питание, физическая активность, лечение основного (в т.ч. предупреждение обострений воспалительного процесса, коррекция мальабсорбции) и сопутствующих (например, сахарный диабет) заболеваний, по возможности минимальное использование системных ГКС. Важным условием здоровья кости является нормализация ИМТ и индекса тощей массы. Наиболее хорошо описанными факторами питания для здоровья костей являются витамин D и кальций. Тем не менее целый ряд других питательных веществ также играет определенную роль в метаболизме костной ткани, в том числе белки, калий, магний, медь, железо, фтор, цинк и витамины А, С и К. Всасывание необходимых питательных элементов в кишечнике у больных МВ может быть сильно нарушено. Пациенты особенно подвержены риску дефицита витамина D из-за ограниченного пребывания на солнце и мальабсорбции. Адекватный прием кальция с пищей необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы, поддержания достаточной плотности костной ткани, а также является неотъемлемой частью лечения и профилактики остеопороза. Однако прием кальция не снижает риск развития переломов [20]. Наиболее приемлемым источником кальция являются пищевые продукты. К ним относят молоко, молочные и молочно-кислые продукты. Оценка потребления кальция с продуктами питания может быть проведена с помощью диетических таблиц и калькуляторов (например, на сайте www.osteoporoz.ru). При недостаточном потреблении кальция с пищей и/или нарушении всасывания следует принимать фармакологические добавки, содержащие соли кальция. Они имеют те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция. Рекомендуемые суточные дозы кальция (из продуктов питания и синтетических добавок) для лиц различного возраста и пола представлены в Таблице 2. Европейские рекомендации при МВ сводятся к ежедневному потреблению кальция согласно рекомендациям EFSA (Европейского органа по безопасности пищевых продуктов) (Табл. 3) [25]. Однако дозы кальция в раннем возрасте отличаются от таковых в российских рекомендациях.

Таблица 2. Суточные нормы потребления кальция [23, 24]

Дети	0-6 мес	400-500 мг
	С 7 мес до 1 года	600 мг
	1-3 года	800 мг
	4-7 лет	900 мг
Взрослые	8-11 лет	1100 мг
	11-18 лет	1200 мг
	19-50 лет	1000 мг
	51-60 лет	М – 1000 мг
		Ж – 1200 мг
61 год и старше	М – 1200 мг	
	Ж – 1200 мг	
Беременные		1300 мг
Кормящие		1400 мг

Таблица 3. Рекомендации EFSA (Европейского органа по безопасности пищевых продуктов) по потреблению кальция [25]

Возраст	Потребление кальция в сутки (мг)
0-6 месяцев	200
7-11 месяцев	280
1-3 года	450

4-10 лет	800
11-17 лет	1150
18-25 лет	1000
> 25 лет	950

Количество элементарного кальция в его солях указано в Таблице 4. Эффективность всех солей кальция одинакова. Карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наиболее высоким процентным содержанием элементарного кальция, поэтому их прием более предпочтителен. Соли кальция имеют хороший профиль безопасности. Самые распространенные нежелательные эффекты – метеоризм и запор – чаще встречаются при приеме карбоната, реже – цитрата. Соли кальция рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Монотерапия кальцием менее эффективна, чем комбинация кальция с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция следует сочетать с витамином D [23]. Необходимо учесть, что в большинстве комбинированных фармакологических добавок, содержащих кальций и витамин D, доза витамина D недостаточна.

Таблица 4. Количество элементарного кальция в его солях [23]

Соль кальция (1 г)	Элементарный кальций (мг)
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, выполненных в разных странах мира, находящихся на разных географических широтах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D свидетельствует уровень 25(ОН)D сыворотки крови < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) [22, 23]. Причинами низкого содержания витамина D в организме считают: уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксилирования витамина D в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, избегание пребывания на солнечном свете из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D.

Для профилактики дефицита и недостаточности витамина D рекомендуются добавки нативного витамина D: D2 (эргокальциферол) или D3 (колекальциферол или холекальциферол) [22, 23]. Назначение витамина D3, возможно, более предпочтительно, чем витамина D2, поскольку витамин D3 имеет биохимические преимущества – он лучше связывается с D-связывающим белком в сыворотке крови, вследствие чего выведение D3 из организма происходит медленнее. При сравнительном назначении эквивалентных доз витаминов D3 и D2 у больных МВ 25(ОН)D повышался в сыворотке крови быстрее при использовании колекальциферола [22]. Кроме того, колекальциферол использовался в большинстве исследований по лечению остеопороза, он является эндогенно синтезируемой формой витамина D, поэтому его прием предпочтительнее.

Рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D представлены Фондом муковисцидоза (The Cystic Fibrosis Foundation) в 2012 г. [22]. Всем пациентам с МВ следует провести исследование 25(ОН)D сыворотки крови. Колекальциферол рекомендован всем больным МВ. Его можно принимать перорально один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах), чтобы поддерживать концентрацию 25(ОН)D сыворотки не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л). Перед повышением дозы следует убедиться в приверженности пациента к терапии. Повторное исследование уровня 25(ОН)D после повышения дозы витамина D3 проводят через 3 мес. При переводе дозы

витамина D из мкг в МЕ используется формула: 1/40 (1 мкг = 40 МЕ). Активные метаболиты витамина D могут быть назначены при трудностях лечения дефицита витамина D только после консультации со специалистом.

Рекомендации в различных возрастных группах (Табл. 5) [22]:

У детей до 12 мес начальная доза витамина D3 составляет 400-500 МЕ/сут (обычно содержится в 1 мл стандартных детских витаминов). При уровне 25(ОН)D сыворотки крови:

- < 10 нг/мл (25 нмоль/л) и высоком риске развития рахита рекомендуют неотложное назначение витамина D3, консультируясь со специалистом, имеющим опыт терапии витамином D;
- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) дозу витамина D3 повышают до 800-1000 МЕ/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или постоянном уровне в пределах от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной – 2000 МЕ/сут. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Необходимо добавлять только витамин D, а не увеличивать дозу мультивитаминов!

У детей в возрасте от года до 10 лет начальная доза витамина D3 составляет 800-1000 МЕ/сут. При уровне 25(ОН)D сыворотки крови:

- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу повышают до 1600-3000 МЕ/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или при постоянном уровне в диапазоне от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной – 4000 МЕ/сут. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

У детей в возрасте от 10 лет и взрослых начальная доза витамина D3 составляет 800-2000 МЕ/сут. При уровне 25(ОН)D сыворотки крови:

- от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу повышают до 1600-6000 МЕ/сут;
- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) или при постоянном уровне в пределах от ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) до < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D3, дозу увеличивают до максимальной – 10 000 МЕ/сут. Если и на этой дозе не удается достигнуть уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л), рекомендована консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Таблица 5. Начальные дозы витамина D3 (МЕ/сут) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ (адаптировано из [22])

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза*
С рождения до 12 месяцев	400-500	800-1000	2000
С 12 месяцев до 10 лет	800-1000	1600-3000	4000
С 10 до 18 лет	800-2000	1600-6000	10000
Более 18 лет	800-2000	1600-6000	10000

* При отсутствии эффекта необходимы консультации со специалистом с опытом работы с витамином D или эндокринологом.

Существует несколько исследований по эффективности кальция и витамина D у детей с МВ, но они кратковременны [22]. Нет доказательств как за, так и против приема витамина D. Будущие исследования должны включать изучение влияния витамина D на МПК, смертность у людей с МВ, легочные обострения и внелегочные осложнения. Ответы на эти вопросы будут даны только по завершении тщательно подобранных и хорошо спланированных исследований, посвященных применению витамина D при МВ.

6.1.6. Лечение остеопороза

Задачами лечения остеопороза являются: предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей – обеспечение нормального роста. Лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе, к которому относится остеопороз при МВ, является обязательным.

К немедикаментозным методам относятся общие рекомендации: образовательные программы, ходьба и выполнение физических упражнений, ношение жестких и полужестких корсетов для снижения выраженности болевого синдрома при переломах позвонков, аппаратная физиотерапия [18].

Фармакологическое лечение

На сегодняшний день исследования фармакологических вмешательств у детей, подростков и взрослых с МВ в значительной степени ограничиваются немногочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями с большой клинической гетерогенностью, описанием серий случаев, наблюдательными или случай-контроль исследованиями с малой выборкой [2, 17, 26, 27].

Европейские рекомендации 2011 г. [17] подробно освещают как профилактику, так и лечение больных МВ с низкой костной плотностью и остеопорозом. Однако, по справедливому замечанию авторов этого документа, доказательная база большинства рекомендаций имеет уровень доказательности D (отдельные случаи / серии случаев или мнение экспертов) в связи с низким качеством и количеством опубликованных исследований у больных МВ, а основные положения основаны на опыте лечения пациентов с первичным остеопорозом, прежде всего с постменопаузальным, и вторичным остеопорозом (включая у детей) на фоне других заболеваний.

Согласно Европейским рекомендациям [17], лечение бисфосфонатами рекомендовано взрослым больным МВ, которым проводится или планируется терапия системными пероральными ГКС в течение ≥ 3 месяцев при МПК по Z-/T-критерию ≤ -1,5 SD или менее, а также с низкоэнергетическими переломами на фоне приема системных ГКС. С учетом проведенных исследований у детей с другими заболеваниями предложено рассмотреть вопрос о лечении бисфосфонатами (в сотрудничестве с детским экспертом по остеопорозу) детей с МВ, постоянно принимающих системные ГКС в течение ≥ 3 месяцев, и с анамнезом низкоэнергетических переломов и/или МПК по Z-критерию ≤ -2 SD [17].

Уже после публикации этих рекомендаций для больных МВ рабочая группа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Европейского общества кальцифицированной ткани (European Calcified Tissue Society) сформулировала ключевые положения клинических рекомендаций по ведению больных 18 лет и старше с глюкокортикоидным остеопорозом [28], которые легли в основу многих национальных клинических рекомендаций, в том числе российских [29]. Согласно этим ключевым положениям, ориентироваться на МПК по T-критерию ≤ -1,5 SD (Z-критерий не используется) для назначения лечения можно лишь у мужчин старше 50 лет и у женщин после наступления менопаузы, которым планируется или проводится длительная (≥ 3 мес) терапия ГКС. В этой возрастной категории лечение также назначается при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе и высоком риске переломов по компьютерному алгоритму FRAX®. Что касается молодых взрослых пациентов (мужчины до 50 лет и женщины детородного возраста), которым проводится или планируется постоянная терапия пероральными ГКС в течение ≥ 3 мес, лечение рекомендовано при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе. При отсутствии переломов предлагается решать вопрос о лечении индивидуально, принимая во внимание не только показатели МПК (четко пороговый уровень не определен), но и другие факторы риска переломов. Это связано прежде всего с тем, что молодые пациенты имеют меньший риск остеопоротических переломов по сравнению с людьми более старшего возраста и доказательства эффективности фармакологического лечения для этой возрастной группы ограничены, особенно по снижению риска переломов.

Помимо больных, начавших или продолжающих длительный прием системных ГКС, в Европейских рекомендациях по МВ [17] предложено назначать лечение бисфосфонатами взрослым больным с МВ, если у них:

- а) есть низкоэнергетические переломы в анамнезе; и/или

б) МПК поясничного отдела позвоночника, или общего показателя проксимального отдела бедра, или шейки бедра по Z-/T-критерию составляет ≤ -2 SD и наблюдается ее снижение ($> 4\%$ в год) при повторных измерениях методом DXA несмотря на оптимальное клиническое ведение пациентов; и/или

в) МПК по Z-/T-критерию $\leq -1,5$ SD и ожидается или уже проведена трансплантация одного органа. В Европейских рекомендациях по лечению остеопороза у больных МВ [17] отдельно выделен пункт о коррекции эндокринных нарушений. При предполагаемом дефиците половых гормонов предложено оценить общий и свободный тестостерон у мужчин, эстрадиол и связывающий половые гормоны глобулин у женщин. Терапия половыми стероидными гормонами рекомендована у больных МВ с лабораторно подтвержденным дефицитом стероидных половых гормонов. Лечение гормоном роста предлагается рассмотреть (в сотрудничестве с эндокринологом) у детей с тяжелой задержкой роста; но перед назначением такой терапии должны быть исключены недоедание, мальабсорбция, связанный с МВ сахарный диабет и другие причины плохого роста [17]. В отношении этих рекомендаций следует сразу отметить, что назначение стероидных половых гормонов требует консультации опытных врачей различных специальностей (не только эндокринолога, но и гинеколога-эндокринолога, андролога и других специалистов) и пристального наблюдения, что связано с развитием большого числа нежелательных побочных явлений. В настоящее время нет достаточного количества клинических исследований по эффективности половых гормонов при остеопорозе у мужчин, рекомендации по использованию тестостерона не имеют высокой степени доказательности [18, 30]. Учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов, нельзя не упомянуть об общих рекомендациях по ведению пациентов с остеопорозом, которые имеют высокий уровень доказательности. Для лечения женщин в постменопаузе препаратами первой линии являются бисфосфонаты (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая, золедроновая кислоты), деносумаб и терипаратид. Терипаратид рекомендован в качестве терапии первой линии у пациенток: с тяжелым остеопорозом (один и более переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета), при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), с непереносимостью других препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их назначения [20]. При остеопорозе у мужчин назначают бисфосфонаты (алендроновую, ризедроновую, золедроновую кислоты), терипаратид (показания те же, что и при постменопаузальном остеопорозе), деносумаб (в РФ зарегистрирован только для лечения сенильного остеопороза и лекарственного остеопороза, вызванного гормон-депривационной терапией) [20]. Пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом 18 лет и старше рекомендованы бисфосфонаты (алендроновая, золедроновая кислоты), активные метаболиты витамина D, а для лечения тяжелого остеопороза – терипаратид [28, 29].

При лечении бисфосфонатами, деносумабом и терипаратидом пациентам рекомендуют принимать кальций и витамин D3. Терапия активными метаболитами витамина D не должна сочетаться с приемом нативного витамина D (D3).

В настоящее время лечение остеопороза в детском возрасте находится в стадии разработки и определяется характером основного заболевания, возрастом ребенка, наличием переломов, состоянием органов детоксикации, желудочно-кишечного тракта. Отсутствие исследований, ориентированных на профилактику развития первого перелома, обуславливает довольно консервативный подход, когда лекарственная терапия назначается пациентам с явной хрупкостью костей. Наиболее частым показанием к назначению лечения при МВ являются низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей [17]. Лечение может быть назначено при низкой МПК у лиц с МВ, ожидающих трансплантацию органа и после трансплантации [17]. У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально, с учетом факторов риска остеопороза.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты (БФ) являются сильными ингибиторами остеокластической костной резорбции. Они снижают ремоделирование кости (т.е. воздействуют на резорбцию и формирование костной

ткани). В России бисфосфонаты представлены алендроновой, золедроновой, ибандроновой и ризедроновой кислотами. Памидроновая, этидроновая и клондроновая кислоты не зарегистрированы для лечения первичного и вторичного остеопороза в РФ [18]. Ни в одной из инструкций по применению различных БФ нет показания к использованию у больных МВ. Тем не менее эта группа антиостеопоротических средств считается основной для лечения остеопороза у больных МВ. Учитываются доказательства высокого уровня (Кокрановский систематический анализ [26]) эффекта пероральных и парентеральных бисфосфонатов на МПК поясничного отдела и проксимального отдела бедренной кости через 12 и 24 мес наблюдения в рандомизированных клинических исследованиях у больных МВ. Малое число наблюдения не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года.

БФ не следует назначать пациентам с дефицитом витамина D или больным с нарушенной функцией почек (у взрослых больных используется расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта). БФ имеют длительный период полувыведения из кости и способны проникать в плаценту. Женщину детородного возраста следует предупредить о возможном нежелательном эффекте на плод и информировать о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов [18]. При назначении БФ, обладающих гипокальциемическим эффектом, следует оптимизировать прием кальция.

Пероральные формы (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая кислоты) имеют определенный алгоритм приема (утром, строго натощак за 30-60 минут до еды, запивая стаканом воды, в положении сидя или стоя; после приема препарата нельзя ложиться в течение 30-60 мин). Перед назначением следует оценить состояние верхних отделов ЖКТ у пациента. Среди противопоказаний к приему пероральных БФ – мальабсорбция кальция, стриктуры или ахалазия пищевода и другие состояния, приводящие к затруднению продвижения пищи по пищеводу. С осторожностью назначают при заболеваниях ЖКТ в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), циррозе печени с портальной гипертензией.

Алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин.

Ризедроновая кислота 35 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин при высоком риске переломов. Рекомендована Consensus Statement: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis, 2005 [2].

Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза.

К парентеральным формам БФ относятся золедроновая кислота и ибандроновая кислота. Применяемая в зарубежной практике [14] (в том числе для лечения остеопороза у детей) памидроновая кислота не зарегистрирована в РФ для лечения остеопороза.

Ибандроновая кислота 3 мг вводится внутривенно болюсно (в течение 15-30 с) 1 раз в 3 месяца. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального остеопороза.

Золедроновая кислота 5 мг применяется 1 раз в год, вводят внутривенно капельно в течение не менее чем 15 мин. Наиболее активный азотсодержащий БФ. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза, лечения остеопороза у мужчин. В зарубежной практике у детей золедроновая кислота применяется в дозе 0,05 мг/кг каждые 6 мес. В возрасте ≥ 2 лет – 0,025 мг/кг каждые 3 мес [14].

Особенности назначения бисфосфонатов в детской практике

Использование БФ у детей с МВ спорно из-за потенциальных долгосрочных проблем безопасности, включая подавление костного ремоделирования [31, 32]. Однако БФ в настоящее время регулярно назначаются детям с несовершенным остеогенезом, церебральным параличом, при сахарном диабете, приеме глюкокортикоидной терапии и других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся остеопорозом [17, 31, 32]. Все это дает основание для применения при МВ при определении соотношения польза-безопасность [17].

Назначаются БФ в детской практике решением консилиума врачей и/или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка.

Алендронат, ризендроновая кислота, ибандроновая кислота и золедроновая кислота не разрешены для использования в детской практике, и информация об эффективности и безопасности применения данной группы препаратов находится в стадии накопления. Однако в ситуации, когда польза превышает побочные действия, препараты данной группы могут быть использованы у детей.

Показания для назначения: низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей. У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально, с учетом МПК и факторов риска остеопороза (частые обострения заболевания, терапия, способствующие снижению МПК и пр.). Следует учесть, что у больных, длительно принимающих системные ГКС, низкоэнергетические переломы могут развиваться при нормальной МПК. Следует рассмотреть необходимость назначения терапии бисфосфонатами у детей с МВ, ожидающих или перенесших трансплантацию одного органа и имеющих Z-критерий -2 SD или ниже [33]. При назначении алендроната оценивают состояние верхних отделов пищеварительного тракта (наличие эзофагита, ГЭРБ), портальная гипертензия является противопоказанием.

Длительность лечения бисфосфонатами

У детей длительность лечения не определена, рассматривается необходимость продолжения терапии до прекращения роста [14].

Строгих рекомендаций по длительности лечения женщин детородного возраста и мужчин младше 50 лет с вторичным остеопорозом нет.

У взрослых пациентов с первичным остеопорозом рекомендован прием БФ в течение 3 лет для золедроновой кислоты, 5 лет – для других БФ. После этого лечение может быть продолжено при хорошей переносимости и эффективности у пациентов с высоким риском переломов (имеющих в анамнезе переломы позвонков или бедра, продолжающих прием пероральных ГКС). Если в период временной приостановки лечения бисфосфонатом отмечается повышение маркеров костного обмена или снижение МПК, необходимо рассмотреть вопрос о возобновлении терапии остеопороза. Терапия должна быть пересмотрена, если у больного после 5-летнего применения пероральных бисфосфонатов в общем показателе бедренной кости или шейке бедра по T-критерию $\leq -2,5$ SD [18].

Нежелательные явления при применении бисфосфонатов

Кратковременные нежелательные явления. Применение БФ (пероральных и парентеральных) у больных МВ может сопровождаться появлением «реакции острой фазы» в виде недомогания, костно-мышечных болей, лихорадки, тошноты и рвоты. Обычно они проявляются через 24-72 часа после приема первой дозы, сохраняются в течение нескольких дней, не наблюдаются при повторных пероральных приемах или инфузиях, купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Снижение дозы БФ, как правило, не приводят к уменьшению выраженности «реакции острой фазы».

Бессимптомная гипокальциемия обычно наблюдается на 1-3 день. Поэтому пациенты должны обязательно принимать добавки кальция и витамина D. Нелеченная гипокальциемия, гипофосфатемия, дефицит витамина D, рахит и остеомалация являются противопоказаниями к терапии БФ [14]. Более серьезные острые побочные эффекты, связанные с терапией (например, увеит), наблюдаются редко.

Нежелательные явления при длительной терапии. Опасения по поводу воздействия БФ на линейный рост у детей не подтвердились, имеются даже сообщения об улучшении темпов роста при долгосрочной терапии бисфосфонатами [14].

У взрослых пациентов хроническое подавление костного обмена имеет два редких, но серьезных осложнения: остеонекроз челюсти и атипичные переломы. С этим связано введение «лекарственных каникул» при длительном лечении бисфосфонатами у взрослых. У детей эти нежелательные явления не описаны. До назначения лечения бисфосфонатами детям и взрослым рекомендуются консультация стоматолога, завершение необходимых инвазивных стоматологических процедур,

регулярное обследование у стоматолога во время терапии, а также ежедневная гигиена полости рта [14, 18].

К атипичным переломам, которые на сегодняшний день не описаны у больных МВ, относят переломы, возникающие в подвертельной области и до 5 см ниже края малого вертела, иногда – в средней трети бедренной кости. Они возникают у пациентов, лечившихся бисфосфонатами, обычно более 3 лет (в среднем 7 лет), хотя встречаются пациенты с атипичными переломами, которые никогда не принимали БФ. Это свидетельствует о том, что у больных остеопорозом «фоновый уровень» атипичных переломов (до лечения) не равен нулю. Большинство исследований обнаружили значимую ассоциацию с приемом ГКС и его продолжительностью. Абсолютный риск очень низкий, составляет 3,2-50 случаев на 100 тыс пациенто-лет [18].

Активные метаболиты витамина D

Активные метаболиты витамина D не могут использоваться для лечения недостаточности или дефицита витамина D у взрослых: их прием и последующий метаболизм не сопровождаются ростом концентрации 25(OH)D сыворотки крови, что затрудняет лабораторный контроль лекарственной терапии [23]. В отличие от нативного витамина D активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) не нуждаются в гидроксировании в почках. Эти препараты нашли широкое применение в лечении пациентов с хронической болезнью почек, например, на фоне сахарного диабета. Альфакальцидол обладает некоторыми преимуществами по сравнению с кальцитриолом в отношении развития побочных эффектов (реже возникает гиперкальциемия) и продолжительности действия. Активные метаболиты витамина D в качестве средства монотерапии включены в европейские клинические рекомендации по ведению взрослых больных с глюкокортикоидным остеопорозом. Эти препараты могут сочетаться с бисфосфонатами [18]. Терапию необходимо проводить под постоянным контролем концентрации кальция и фосфатов в крови, а также активности щелочной фосфатазы.

Другие потенциальные возможности антиостеопоротической терапии при муковисцидозе

Деносуаб – полностью человеческое рекомбинантное IgG2-антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносуаб с очень высокой специфичностью и аффинностью связывается с RANKL. Его физиологический эффект на RANKL схож с действием эндогенного остеопротегерина (препятствует контакту RANKL с RANK). Таким образом подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов и тем самым снижается интенсивность резорбции кости. Препарат (60 мг/1 мл) вводится подкожно 1 раз в 6 месяцев.

Деносуаб зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза для мужчин. Исследования у больных МВ не проводились. Поскольку RANK и RANKL экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные T-лимфоциты, B-клетки и дендритные клетки, большое внимание уделяется анализу частоты различных инфекций при терапии деносуабом. При лечении женщин в постменопаузе детальный клинический анализ всех случаев инфекции показал их гетерогенную этиологию и отсутствие четкой связи с моментом введения препарата или продолжительностью его приема [18].

Терипаратид – препарат для костно-анаболической терапии у взрослых с тяжелым первичным и глюкокортикоидным остеопорозом. Лечение 20 мкг 1 раз в день подкожно проводится не более 2 лет. Описаны случаи эффективного назначения терипаратида (повышение МПК) у взрослых больных МВ [27]. Препарат не рекомендован для лечения детей вследствие риска развития остеосаркомы [14].

Заключение. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза у больных МВ основаны на ограниченном числе исследований с небольшими выборками. Большинство заключений по ведению больных является мнением экспертов. Цель дальнейших исследований в этой области – определение групп высокого риска развития остеопороза, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения остеопороза у больных МВ.

Литература

1. Остеопороз: Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1888-96.
3. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
4. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2009.
5. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.
6. Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия.* 2008; 5: 36-41.
7. Симанова Т. В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
8. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1401-12.
10. Le Henaff C, Mansouri R, Modrowski D, Zarka M, Geoffroy V, Marty C, Tarantino N, Laplantine E, Marie PJ. Increased NF- κ B Activity and Decreased Wnt/ β -Catenin Signaling Mediate Reduced Osteoblast Differentiation and Function in Δ F508 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). *Mice. J Biol Chem.* 2015;290(29):18009-17.
11. Delion M, Braux J, Jourdain ML, Guillaume C, Bour C, Gangloff S, Pimpec-Barthes FL, Sermet-Gaudelus I, Jacquot J, Velard F. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. *J Pathol.* 2016; 240(1):50-60.
12. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos.* 2010; 2011:926045.
13. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: Δ F508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005; 25 (1): 54-61.
14. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27(7):2147-79.
15. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS; International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014; 17 (2): 219-24.
16. Скрипникова И.А., Щелягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. 2-е изд., доп. М., 2015.
17. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros.* 2011; 10 Suppl 2: S16-23.
18. Остеопороз: Руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
19. 2015 ISCD Official Positions – Adult: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> (дата обращения: 27.12.2016).
20. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е, дополненное. Под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: ИПК «Литера», 2016.
21. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med.* 2012; 32 (2):105-12.
22. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1082-93.
23. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
24. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08, 2008.
25. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J.* 2015;13(5): 4101e83. Doi:10.2903/j.efsa.2015.4101.
26. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 14;(3):CD002010.
27. Siwamogsatham O, Stephens K, Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. *Case Rep Endocrinol.* 2014: 893589.
28. Lekamwasam SI, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2012; 23(9): 2257-76.
29. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торощова Н.В. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Ярославль: ИПК «Литера», 2014.
30. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): 1802-22. Doi: 10.1210/jc.2011-3045.
31. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1698-707.
32. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005324. Поступила 26.12.2016.
33. Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009, 54 (6): 777-87.

6.2. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов одновременно. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1, 2].

6.2.1. Распространенность и характеристика

С улучшением терапевтических возможностей растет продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом – медиана 39,5 года за период 2003-2012 гг. В связи с этим диагностируются новые состояния, такие как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД). Распространенность МЗСД варьируется в зависимости от используемого скрининга и диагностических критериев [1]. Более 50% пациентов старше 30 лет имеют МЗСД [6]. Медиана дебюта диабета – 18-21 год, распространенность МЗСД у детей младше 10 лет низкая, за каждые последующие 5 лет жизни риск развития МЗСД увеличивается на 5% [3]. Согласно Российскому регистру пациентов с муковисцидозом, частота МЗСД составляет 20,9%, нарушений углеводного обмена – 45%. По данным США, нормальную толерантность к углеводам имеют 50% детей и 25% взрослых [3]. Частота диабета, по данным Европейского регистра 2000 г., возрастает от 5% у детей 10-14 лет до 12,6% у подростков 15-19 лет. Частота МЗСД выше среди женщин и пациентов с мутациями I-III классов на фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД – 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с муковисцидозом, но без диабета. Сахарный диабет увеличивает риск смерти пациентов с муковисцидозом в период ожидания трансплантации легких [5]. За 2-4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса, дыхательной функции [6].

МЗСД признан ВОЗ как отдельная нозология. В этиологической классификации сахарного диабета (ISPAD, 2009) сахарный диабет при МВ относится к 3-й группе: «III. Другие специфические типы сахарного диабета. С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы».

МЗСД имеет черты как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа, но определенно отличается от них, что обуславливает уникальный подход к диагностике и лечению заболевания [1] (Табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных типов диабета

Показатель	СД 1-го типа	СД 2-го типа	МЗСД
Пиковый возраст начала заболевания	Дети и подростки	Взрослые	18-24 года
Связь с HLA Антитела	Да Да	Нет Нет	Нет Возможно, нет
Секреция инсулина	Абсолютная недостаточность β-клеток	Снижение функции β-клеток	Выраженное снижение функции β-клеток, но не абсолютное
Чувствительность к инсулину	Несколько снижена	Выраженное снижение	Несколько снижена
Начало заболевания	Бурное	Медленное	Медленное
Микроангиопатии	Да	Да	Да, но меньше
Макроангиопатии	Да	Да	Нет
Причина смерти	Сердечно-сосудистые заболевания, нефропатия	Сердечно-сосудистые заболевания	Болезни легких
Терапия	Инсулин	Диета, пероральные сахароснижающие препараты, инсулин	Инсулин

6.2.2. Патопфизиология сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом

МЗСД чаще возникает у пациентов с МВ с тяжелыми мутациями (I-III классы) и у лиц женского пола. По данным Европейского регистра, у 20% пациентов с мутациями I-III классов развился МЗСД и только у 1,5% – с мутациями IV и V классов. Нет тесной связи между развитием МЗСД и семейным анамнезом в отношении сахарного диабета 1-го типа (СД 1-го типа). Антитела, встречающиеся в дебюте СД 1-го типа, выявляются и у некоторых пациентов с МЗСД, в их образовании может играть роль бактериальная иммунизация. Не установлена ассоциация со II классом HLA (главный комплекс гистосовместимости). Известно, что группа генов HLA предрасполагает к развитию СД 1-го типа. Отложения амилоида в β-клетках, характерные для СД 2-го типа, были найдены у 17% пациентов с муковисцидозом и НТГ и у 69% с МЗСД. Непонятно, способствует ли амилоид разрушению β-клеток, или является маркером заболевания [3].

Ключевая особенность МЗСД – дефицит инсулина с переменной инсулинорезистентностью. Прогрессирование фиброза поджелудочной железы приводит к потере функциональной активности ее эндокринных клеток, секретирующих инсулин, глюкагон, панкреатические пептиды.

Роль инсулиновой недостаточности изучается: известно, что первичный дефект при МЗСД достаточно тяжелый, но абсолютной недостаточности инсулина нет. Уровни инсулина и С-пептида натошак в пределах нормальных величин, но отмечается задержка пиковой секреции инсулина при ОГТТ [3, 6, 8, 9]. Отсроченная секреция инсулина связана с утратой первой фазы секреции инсулина, которая выявляется даже у пациентов с нормальной глюкозотолерантностью, отмечается частичная утрата секреторной ответной реакции глюкагона [1].

Роль инсулинорезистентности изучается. Известно, что у пациентов с муковисцидозом без сахарного диабета чувствительность к инсулину очень вариабельна – может меняться от нормальной до сниженной (инфекции, терапия стероидами, тяжелый дефицит массы тела, дисфункция печени, беременность увеличивают инсулинорезистентность) [3]. У пациентов с муковисцидозом есть инсулинорезистентность, обусловленная снижением периферической утилизации глюкозы и ухудшением инсулиновой супрессии продукции глюкозы печенью [1].

6.2.3. Клиническая характеристика сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом

МЗСД развивается постепенно, и у пациентов годами может не быть клинической симптоматики.

Симптомы, которые могут указывать на наличие МЗСД:

- Полиурия или полидипсия
- Невозможность увеличения или поддержания определенной массы тела, несмотря на увеличение питания
- Нарушение роста
- Задержка пубертата
- Необъяснимое ухудшение легочной функции

Диабетический кетоацидоз встречается редко, преимущественно вследствие сохранной секреции инсулина и нарушения секреции глюкагона. Гипергликемия часто присутствует в ситуациях с повышенной инсулинорезистентностью – при обострении легочной инфекции, терапии глюкокортикоидами, гипералиментации, при режимах иммуносупрессивной терапии после трансплантации. Гипогликемия чаще встречается и протекает тяжелее у пациентов с заболеваниями печени. У молодых, с сохранной функцией печени чаще отмечается гипогликемия натошак. Реактивная гипогликемия может отмечаться у пациентов с муковисцидозом с нарушенной толерантностью к углеводам, в связи с чем полезно распределить прием углеводов равномерно в течение дня [1, 3, 4].

6.2.4. Выживаемость и прогноз

Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД – 24 года, по сравнению с 32 годами у пациентов с муковисцидозом, но без диабета. Сахарный диабет увеличивает риск смерти у пациентов с муковисцидозом в период ожидания трансплантации легких [5]. За 2-4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса, дыхательной функции [6]. Ухудшение со стороны

легких коррелирует со степенью исходной инсулиновой недостаточности [1]. Возможная анаболическая роль инсулина может иметь большие последствия при муковисцидозе, чем метаболические эффекты гипергликемии. Микроангиопатические осложнения редки до 10 лет длительности заболевания с гипергликемией натошак, а без гипергликемии натошак – до 14 лет [1]. Макроангиопатические осложнения при МЗСД до настоящего времени не описаны [1].

6.2.5. Диагностика

Возраст начала скрининга для выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с муковисцидозом – 10 лет.

- Глюкоза плазмы натошак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л – критерий сахарного диабета. Но нормальные значения ГПН не могут надежно исключить МЗСД, т.к. большинство пациентов не имеют гипергликемии натошак. Согласно исследованиям, только 16% пациентов с МЗСД выявлены при помощи данного метода.
- Случайно определенное значение гликемии в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л плюс симптомы диабета могут служить критерием диагностики диабета.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c). В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики сахарного диабета [2]. При муковисцидозе определение уровня HbA1c не является надежным методом диагностики сахарного диабета. Только у 16% пациентов повышен уровень HbA1c к моменту постановки диагноза МЗСД [1, 4]. Уровень HbA1c $> 6,5\%$ подозрителен на развитие сахарного диабета.
- Продолжительный мониторинг уровня гликемии с использованием приборов CGMS (Continuous Glucose Monitoring System). Данный метод используется во многих европейских центрах муковисцидоза. Может быть полезен при постановке диагноза МЗСД совместно с результатами орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и клинической симптоматикой. Недостаток – высокая стоимость прибора для мониторинга глюкозы и расходных материалов к нему.
- ОГТТ является стандартным тестом для диагностики МЗСД во многих центрах. ОГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натошак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия) [2]. ОГТТ не проводится: на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.).

Вследствие нарушения первой фазы секреции инсулина (сдвиг секреции на 60-90 минут) при муковисцидозе характерно повышение глюкозы плазмы в нестандартных точках ОГТТ. Повышение глюкозы плазмы через 1 час после нагрузки глюкозой (ГП1) коррелирует с ухудшением показателей ИМТ и ОФВ1, повышение ГП1 можно рассматривать как ранний маркер нарушений углеводного обмена при муковисцидозе [8, 9].

6.2.6. Диагностические критерии МЗСД [1, 2, 4, 6]

Модифицированные критерии диагностики были разработаны Комитетом по сахарному диабету при муковисцидозе Северной Америки в 1998 г. при описании МЗСД с или без гипергликемии натошак (уровень глюкозы плазмы натошак). На основании предположения о том, что прогноз при муковисцидозе может различаться между двумя этими группами, выявлена взаимосвязь между показателями ИМТ, ОФВ1 и значением глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ, а также взаимосвязь

между гипергликемией натошак и микрососудистыми осложнениями [4, 6]. Самые ранние изменения варьируются: за периодической постпрандиальной гипергликемией следует нарушенная толерантность к глюкозе, далее диабет без гипергликемии натошак переходит в диабет с тощаковой гипергликемией. Диагноз ненарушенной глюкозотолерантности в пероральном глюкозотолерантном тесте не исключает аномальных постпрандиальных уровней глюкозы крови в домашних условиях (когда употребляется гораздо больше 75 граммов углеводов).

Диагностические критерии

Различают следующие виды нарушений углеводного обмена:

Нормальная толерантность к глюкозе: натошак менее 5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л.

Нарушенная толерантность к глюкозе: натошак $< 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л.

Нарушение гликемии натошак: натошак $> 5,6$ ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л.

а. МЗСД без гипергликемии натошак: глюкоза плазмы натошак $< 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л.

б. МЗСД с гипергликемией натошак: глюкоза плазмы натошак $> 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л.

Таблица 2. Варианты наблюдения пациента в зависимости от результатов ОГТТ [3]

Нормальная толерантность к углеводам, гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л	Повторить ОГТТ через 1 год
Нарушение толерантности к углеводам, гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л	Повторить ОГТТ через год или вскоре (спустя 3-6 месяцев), если отмечается потеря массы тела и/или ухудшение параметров ФВД, мониторинг гликемии в домашних условиях, можно рассмотреть вариант суточного мониторинга гликемии
Получены диабетические значения гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л	Мониторинг показателей гликемии дома в течение двух недель (утром натошак, перед основными приемами пищи и через 2 часа после, перед сном, ночью) – на фоне привычной диеты. При нормогликемии – контроль ОГТТ через 6 месяцев. Можно рассмотреть вариант суточного мониторинга гликемии

Оценку гликемического статуса в промежутках между обязательными ежегодными скринингами следует проводить в следующих ситуациях [3, 5]:

- Всем больным после 10 лет
- Полиурия или полидипсия
- Невозможность увеличения или поддержания определенной массы тела, несмотря на увеличение питания
- Нарушение роста
- Задержка пубертата
- Необъяснимое ухудшение легочной функции
- Обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса в легких
- Во время терапии глюкокортикоидами
- Перед трансплантацией и оперативным лечением
- Планирование беременности и сама беременность
- Перед началом зондового питания
- На фоне ночной гипералиментации (зондовое питание) – в начале, середине и конце процесса введения смеси

6.2.7. Клинико-лабораторные особенности сахарного диабета при муковисцидозе

Средний возраст диагностики МЗСД приходится на 18-24 года, хотя он может возникнуть в любом возрасте, в молодом возрасте чаще у девочек [10, 11]. Практически нет у больных до 10 лет. МЗСД развивается незаметно и может быть бессимптомным в течение многих лет. Диагноз устанавливается тогда, когда выявляются классические симптомы СД: полиурия, полидипсия и снижение веса при выраженном повышении уровня концентрации глюкозы в плазме крови [3, 12]. Однако часто классические симптомы не выражены и нивелируются другими симптомами заболевания. Больные МВ редко дают картину кетоацидоза. Установить диагноз диабета или нарушения ОГТТ при МВ довольно сложно из-за индивидуальной вариабельности толерантности к глюкозе, зависящей от состояния больного, характера хронического воспалительного процесса, использования гипералиментации, стероидов и из-за других факторов. В связи с этим ведется активный поиск пациентов с диабетом в группах риска, указанных выше. МЗСД часто дебютирует в ситуациях, когда чувствительность к инсулину снижается, маскируя лежащий в основе дефект β-клеток [13], например на фоне острой легочной инфекции, при хронических тяжелых заболеваниях легких, глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии после трансплантации, при нутритивной поддержке с высоким содержанием углеводов при оральной, внутривенной или чрескожной гастростомии. Гликемия может нормализоваться после окончания курса антибактериальной и противовоспалительной терапии, вне обострения. Характерно отсутствие артериальной гипертензии и микроангиопатий, или они наблюдаются редко. Часто регистрируется на фоне цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом.

Лабораторные особенности МЗСД:

- Нет кетоацидоза
- Снижение белка
- Отсутствие гиперлипидемии
- HbA1c может ограниченно использоваться для оценки нарушения метаболизма глюкозы (повышен у 16%). Диагностическим является уровень HbA1c более 6,5%
- Увеличение количества эритроцитов
- Снижение количества тромбоцитов и факторов свертывания

6.2.8. Лечение МЗСД

Диета при муковисцидозе гиперкалорийная, с увеличенной квотой жира в рационе, что противоречит диетологическим рекомендациям при сахарном диабете (Табл. 3). Но вопрос решается в пользу основного заболевания – муковисцидоза.

Таблица 3. Различия в терапии СД 1-го и 2-го типов и МЗСД [1, 12, 13, 14]

	СД 1-го и 2-го типов	МЗСД
Калории	100% от физиологической норм, часто необходимо ограничивать калораж для профилактики избыточной массы тела	120-150% или более от физиологической потребности для профилактики недостаточной массы тела
Жиры	30-35% от общего количества потребляемой энергии	40% от общего количества потребляемой энергии. Нет ограничений на тип жира
Рафинированные сахара	Ограничение, вплоть до 10% от общего количества потребляемой энергии	Нет ограничений
Углеводы	50-55% от общего количества потребляемой энергии	45-50% от общего количества потребляемой энергии
Белки	10-15% от общего количества потребляемой энергии – не менее 1 г/кг массы тела	Составляют 15-20% от общего количества потребляемой энергии и увеличиваются на 200% от физиологической потребности
Соль	Низкое потребление – менее 6 г/день	Повышенная потребность – неограниченное потребление

Инсулинотерапия является единственным рекомендованным методом терапии МЗСД. Выбор режима инсулинотерапии зависит от индивидуальных потребностей и клинической картины (Табл. 4). Инсулин ультракороткого действия обеспечивает постпрандиальные эпизоды гликемии. Базальный инсулин длительного действия назначается при стойкой гипергликемии натощак, обладает анаболическим действием (Табл. 5).

Таблица 4. Общие принципы инсулинотерапии при МЗСД [1]

Режим приема пищи	Общая начальная доза 0,5-1,0 ЕД инсулина ультракороткого действия на каждые 15 г принятых углеводов Для достижения целевых постпрандиальных значений гликемии доза подбирается с повышением на 0,5 ЕД на 15 г углеводов
Корректирующая доза	Коррекция прандиальной дозы может начинаться с 1 ЕД ультракороткого инсулина на каждые 3,0 ммоль/л выше 8,3 ммоль/л и подбираться по необходимости
Базальный инсулин	Введение базального инсулина может начинаться с 0,25 ЕД на 1 кг массы тела в сутки и корректироваться с учетом уровня гликемии натощак

Схема инсулинотерапии подбирается индивидуально. Не существует единых правил для возмещения суточной потребности в инсулине в различные возрастные периоды с учетом диеты с повышенной калорийностью при МВ. Соотношение дневной и ночной дозы инсулина, а также инсулина короткого и средней продолжительности действия подбирается эндокринологами индивидуально. В клинической практике врачи ориентируются при подборе дозы на показатели гликемии, отсутствие гипогликемий. Обострение хронического заболевания легких, присоединение интеркуррентного заболевания, назначение глюкокортикоидов, энтеральное питание, лихорадка приводят временно к увеличению потребности в инсулине. Следует помнить, что для пациента адекватна та доза, когда показатели гликемии удовлетворяют требованиям к компенсации диабета. В настоящее время окончательных результатов относительно преимуществ инсулинотерапии МВ для детей и подростков с нарушенной толерантностью к глюкозе нет [10].

При ночном зондовом питании можно использовать однократную инъекцию инсулина Хумулин НПХ, Хумулин Регуляр или Детемир перед началом введения смеси. Сахар крови должен контролироваться в середине и в конце зондового кормления. Доза – 0,15-0,25 ЕД/кг.

Таблица 5. Фармакокинетическая характеристика различных видов инсулина

Вид инсулина	Производитель	Начало действия	Пик действия	Время действия
Инсулины ультракороткого действия				
Хумалог	«Эли Лилли»	15 мин	0,5-2 ч	3-4 ч
НовоРапид	«Ново Нордиск»	15 мин	0,5-2 ч	3-4 ч
Инсулины короткого действия				
Хумулин Р	«Эли Лилли»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Актрапид НМ	«Ново Нордиск»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Инсуман Р	«Авентис»	0,5 ч	1-3 ч	6-8 ч
Инсулины средней продолжительности действия				
Хумулин НПХ	«Эли Лилли»	1 ч	4-8 ч	18-20 ч
Протафан НМ	«Ново Нордиск»	1,5 ч	4-6 ч	12-14 ч
Инсуман Базал	«Авентис»	1 ч	3-4 ч	18-20 ч

Инсулины длительного действия беспиковые				
Левемир	«Ново Нордиск»	Применяется 1-2 раза в сутки		
Лантус	«Авентис»	1 ч	Нет	24 ч

Пероральные сахароснижающие препараты – в настоящее время не рекомендованы при МЗСД [1, 3, 4]. Рассматривается возможность применения препаратов сульфонилмочевины у пациентов с техническими сложностями относительно инъекций инсулина, но есть опасность развития гипогликемии. Побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ не приемлемы у пациентов с муковисцидозом. Замедление опорожнения желудка при терапии инкретинами ограничивает их применение у пациентов с муковисцидозом [1].

6.2.9. Диспансерное наблюдение при МЗСД и нарушении ОГТТ

Дети и взрослые с нарушенной толерантностью к глюкозе в стадии ремиссии муковисцидоза и с дислипидемией должны быть отнесены в группу риска по сахарному диабету. Для своевременного выявления подобной направленности нарушений метаболизма углеводов необходимо проводить исследование глюкозы натощак 2-3 раза в год и тест на толерантность к глюкозе с одновременным определением инсулина. При обострении бронхолегочного процесса, внутривенной антибактериальной терапии, терапии глюкокортикоидами и энтеральном питании – проводить суточное мониторирование гликемии и ОГТТ, при необходимости может потребоваться временная инсулинотерапия [12].

При установленном диагнозе рекомендуется [3]:

1. Ежегодный осмотр. Список обследований, которые должны выполняться пациенту с МЗСД, ежегодно увеличивается и требует все более тесного взаимодействия врачей различных специальностей. Согласно Руководству NICE по ведению пациентов с МЗСД, ежегодно должны проводиться следующие исследования: сбор анамнестических данных – количество консультаций и госпитализаций по основному заболеванию, инфекции, половая дисфункция, физическая активность, эпизоды обострения бронхолегочных заболеваний; масса тела – прогностический показатель течения МВ; гликемический контроль – гликемический профиль, гликированный гемоглобин, при возможности CGMS.
2. Ежегодное определение альбуминурии и осмотр глазного дна офтальмологом через 5 лет после постановки диагноза МЗСД для профилактики развития микрососудистых осложнений сахарного диабета.
3. Пациенты с диагностированным МЗСД с гипертензией или микрососудистыми осложнениями должны получать лечение в соответствии с рекомендациями ADA [7] для всех людей с диабетом, за исключением того, что при МВ не существует никаких ограничений натрия и белка.
4. Определять ежегодно липидный профиль рекомендуется пациентам с МЗСД и сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы, если имеет место любой из следующих факторов риска: ожирение, семейная отягощенная наследственность по ИБС, иммуносупрессивная терапия после трансплантации.

Принципы самоконтроля сахарного диабета

Основное условие лечения сахарного диабета, профилактики и лечения осложнений диабета – стабильное поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному [3]. Поэтому обучение больных принципам самоконтроля включают в комплексное лечение сахарного диабета, оно призвано повысить эффективность терапии. Самоконтроль представляет собой целый комплекс мероприятий, проводимых больными самостоятельно в домашних условиях после прохождения обучения. В настоящее время контроль уровня глюкозы больные проводят с помощью глюкометров индивидуального пользования.

Литература

1. Консенсус ISPAD по клинической практике (Рагнар Ханас, Ким С. Донахью, Джорджианна Клингенсмит, Питер Д.Ф. Свифт), сентябрь 2009. С. 233.
2. Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом». 7-й вып. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 2015. С. 112.
3. Management of cystic fibrosis-related diabetes. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group Cystic Fibrosis Trust 2004, 84 p.
4. Update on CFRD (A. Kelly, A. Moran. Journal of Cystic Fibrosis. 12 (2013): 318–331).
5. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus Following Organ Transplantation (Current Diabetes Report, 2016).
6. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in Cystic Fibrosis (Tofe S, et al. J Cyst Fibros. 2007).
7. Рекомендации ADA (2012).
8. Elevation of one hour plasma glucose during OGTT (Pediatric Pulmonology, October 2015).
9. Elevation of one hour plasma glucose during OGTT is associated with worse pulmonary function in CF (Droadky J, et al. 2011 Diabetes Care).
10. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 43–50.
11. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B: Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343–350.
12. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis – Related Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Clinical Practice Guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, Endorsed by the Pediatric Endocrine Society / A. Moran, C. Brunzell, R.C. Cohen, M. Katz, B.C. Marshall, G. Onady, K.A. Robinson, K.A. Sabadosa, A. Stecenko, B. Slovis, and the CFRD Guidelines Committee *Diabetes Care* 33: 2010; 2697–2708.
13. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531–546.
14. Stephen MP, O’Riordan Mehul T, Dattani Peter C. Hindmarsh Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Childhood *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 15–24.

7. Иммунизация больных муковисцидозом

Муковисцидоз является прямым показанием для проведения профилактических прививок в рамках Национального календаря.

Муковисцидоз не является противопоказанием для проведения профилактических прививок. Известно, что дети с муковисцидозом являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительству таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немучоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

Основные положения

Как и во многих странах мира, в России вакцинопрофилактика детей с МВ осуществляется в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям») и обеспечивает защиту от 12 инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики.

Кроме прививок Национального календаря, детей с МВ целесообразно прививать от менингококковой (с 2 лет), а также от гепатита А и ветряной оспы (с 12 месяцев), респираторной синцитиально-вирусной инфекции, ротавирусной инфекции [1, 2].

Malfroot с соавторами по запросу от Вакцинальной группы Европейской ассоциации по муковисцидозу провели обзор всей доступной литературы, касающейся вакцинации больных МВ и другими хроническими заболеваниями [3]. Считается, что больные муковисцидозом должны вакцинироваться по национальным прививочным календарям, без каких либо отводов и отсрочек. На самом деле очень часто такие пациенты выпадают из стандартных программ из-за частых госпитализаций по поводу обострений бронхолегочного процесса, пропусков школы и в любом возрасте могут попасть в группу риска по «вакциноконтролируемым» заболеваниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Вакцинацию больных в РФ проводят согласно Методическим указаниям МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», части 9.6.5 «Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких».

Вакцинация этих детей проводится по полной программе в свободном от обострений периоде, в т.ч. на фоне необходимой больному длительной антибактериальной и иной терапии (кроме иммуносупрессивной). Этим больным особо показана вакцинация против кори, гриппа, пневмококковой и ротавирусной инфекции.

Кроме того, при патологии печени следует учитывать часть 9.6.3 «Хронический гепатит» МУ 3.3.1.1123-02. В данной части сказано, что больные хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин. При решении относительно вакцинации лиц, получающих глюкокортикостероидную терапию, используют положения части 9.9.4 «Кортикостероидная терапия: введение стероидов» МУ 3.3.1.1123-02. Глюкокортикостероидная терапия приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон ≥ 2 мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка весом > 10 кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки по выздоровлению, живые вакцины вводят не ранее чем через 1 месяц от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 недели) – любые дозы; курсами длительностью до 2 недель – низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолон) дозы; дли-

тельно – поддерживающие дозы (например, 5-10 мг преднизолон через день); в качестве заместительной терапии – низкие (физиологические) дозы; местно: накожно, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава.

Вакцинация детей с муковисцидозом

Кроме прививок Национального календаря, дополненной вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции, детей с МВ целесообразно прививать от менингококковой инфекции (с 2 лет), гепатита А и ветряной оспы (с 12 месяцев), ротавирусной инфекции (с 6 недель) (Табл. 1). Актуальность ежегодной вакцинации против гриппа сохраняется [4].

1. Вакцинация против пневмококковой инфекции. В РФ зарегистрированы две вакцины: Пневмо-23 («Санофи Пастер», Франция) и Превенар («Пфайзер», США). Полисахаридная вакцина Пневмо-23 применяется у детей только с 2-летнего возраста однократно, с повторным введением через 3-5 лет. Предпочтительнее использование конъюгированной вакцины Превенар, т.к. она может использоваться уже с 2 месяцев жизни. Схема зависит от возраста начала иммунизации. Детям от 2 до 6 месяцев проводится трехкратная вакцинация с интервалом 1-2 месяца, с ревакцинацией в возрасте 15-18 месяцев. Детям 6-12 месяцев вводятся две дозы вакцины также с интервалом 1-2 месяца и однократной ревакцинацией на втором году жизни. Детям 12-23 месяцев вводятся две дозы вакцины с интервалом 2 месяца, без ревакцинации. Детям от 2 до 5 лет достаточно однократного введения вакцины.

В Методических рекомендациях «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*» лица с хроническими заболеваниями легких, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), длительно и часто болеющие дети являются группами, которым в первую очередь показана вакцинация против пневмококковой инфекции [4]. В исследованиях, посвященных вакцинации детей с хроническими заболеваниями легких, в том числе с муковисцидозом, доказана безопасность, а также способность вакцин против пневмококковой инфекции снижать частоту присоединения респираторных инфекций и число обострений основного заболевания в 2 раза, а элиминация *S. pneumoniae* из мокроты через один год наблюдается в 88% случаев [4, 5, 6, 7, 8].

2. Согласно Национальному календарю и международным рекомендациям, детям старше 3-месячного возраста из групп риска рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа b. Вакцинация против гриппа проводится с 6-месячного возраста инактивированными вакцинами российского и зарубежного производства, 1 раз в год, осенью, до начала эпидемии гриппа. Детям дошкольного возраста, которые первый раз начали вакцинироваться против гриппа, необходимо введение двух доз по 0,25 мл с интервалом 4 недели [8, 9, 10, 11, 12].

3. Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в настоящее время в России проводится моновакцинами: Акт-Хиб («Санофи Пастер», Франция) и вакциной Инфанрикс-Гекса (GSK, Бельгия). Прививки проводят начиная с 3-месячного возраста (совмещая вакцинацию с введением вакцин против дифтерии, коклюша и столбняка – АКДС- или АаКДС-вакцинами, а также полиомиелита – ИПВ), трехкратно с интервалом в 1,5 месяца; ревакцинация проводится через 12 месяцев после третьей прививки. При начале вакцинации в 6-12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1-2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев после второй дозы. После года вакцинируют однократно [3, 13, 14, 15, 16].

4. Вакцинация против менингококковой инфекции. В РФ зарегистрированы только полисахаридные менингококковые вакцины. Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая («Микроген», Россия) и Менактра (Sanofi Pasteur Inc., США) (вакцина Менактра представляет собой раствор очищенных капсульных полисахаридов *Neisseria meningitidis* групп А, С, Y и W-135) разрешены с 9-месячного возраста. Вакцины Менцевакс ACWY («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) и полисахаридная менингококковая вакцина А + С («Санофи Пастер», Франция) используют для вакцинации с 2-летнего возраста, однократно, с ревакцинацией каждые 3-5 лет.

5. Вакцинация против гепатита А. В России применяются: отечественная вакцина ГЕП-А-ин-ВАК, Аваксим («Авентис Пастер», Франция), Вакта («Мерк Шарп и Доум», США), Хаврикс, а также дивакцина Твинрикс против гепатита А и В («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия). Вакцину вводят двукратно

начиная с 1-го года жизни, с интервалом между дозами 6-60 месяцев. Также вакцинация может применяться для купирования вспышек гепатита А в коллективах.

6. Вакцинация против ветряной оспы. В РФ зарегистрированы две живые вакцины: Варилрикс («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) и Окавакс («Санофи Пастер», Франция). Начинать прививать детей можно с 12 месяцев жизни, совмещая вакцинацию против ветряной оспы с прививкой против кори, краснухи и паротита. Вакцинация до 13 лет проводится однократно, после 13 лет – вакциной Варилрикс – двукратно, вакциной Окавакс – однократно. Иммунизация также показана для экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых и не болевших; целесообразно ее проводить в течение первых 72-96 часов после контакта с заболевшим ветряной оспой.

7. Пассивная иммунизация против РС-вирусной инфекции. Респираторная синцитиально-вирусная инфекция (РС-инфекция) занимает особое место среди других респираторных инфекций ввиду высокой частоты и тяжести. Вероятность инфицироваться РС-вирусом на 1-м году жизни – около 50%, в первые 2 года – почти 100%, половина заболевших переносит РС-инфекцию в форме бронхолита или пневмонии. РС-инфекция особенно опасна для детей в возрасте до 12 нед, недоношенных, больных с хронической патологией, в т.ч. с муковисцидозом, – в этих группах летальность достигает 3-5%. Для профилактики РС-вирусной инфекции используют препарат паливизумаб (Синагис фирмы «Эбботт») – гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС-вируса. Его вводят в/м в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4-5 введений за эпидсезон); для лечения РС-вирусной инфекции не используется.

8. Вакцинация против ротавирусной инфекции. В РФ зарегистрирована вакцина Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США). В состав РотаТек входят живые культуры человеческого и бычьего ротавирусов пяти подтипов: G1, G2, G3, G4 и P1A. Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель. При введении неполной дозы (например, ребенок выплюнул или срыгнул часть дозы) не рекомендуется вводить дополнительную дозу, так как данный режим дозирования не изучался в клинических исследованиях. Оставшиеся дозы следует вводить согласно схеме вакцинации.

9. Схема вакцинации против синегнойной инфекции сейчас находится в разработке.

Вакцинация взрослых

Вакцинация взрослых пациентов с диагнозом «муковисцидоз» проводится вне обострения заболевания, на фоне основной терапии (Табл. 2). В соответствии с Национальным календарем РФ этих пациентов иммунизируют против следующих инфекций:

1. Против дифтерии и столбняка российской вакциной АДС-М (1 раз в 10 лет)
2. Против кори – лиц до 35 лет, ранее не вакцинированных и не болевших, – российской вакциной ЖКВ, однократно
3. Против краснухи – серонегативных женщин репродуктивного возраста – российской или индийской вакцинами, однократно
4. Против гепатита В по схеме 0-1-6 мес. Используются вакцины как российские: Регевак, Комбиотех, так и импортные: Энджерикс В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия), Эувакс (Sanofi Pasteur, Франция).

Также пациентов с муковисцидозом дополнительно вакцинируют против:

1. Пневмококковой инфекции – однократно, с ревакцинацией через 4-5 лет вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur, Франция).
2. Гриппа – ежегодно осенью, до начала эпидсезона инактивированными вакцинами импортного и российского производства (Гриппол, Инфлювак, Ваксигрип и др.).

По эпидемиологическим показаниям проводят вакцинацию против:

1. Гепатита А. Используются отечественная вакцина ГЕП-А-ин-ВАК и импортные вакцины: Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция), Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США), Хаврикс, а также дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия). Вакци-

ну вводят двукратно, с интервалом между дозами 6–60 месяцев.

2. Ветряной оспы – для лиц, не болевших ветряной оспой. При экстренной вакцинации вводится вакцина Варилрикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Бельгия)) или Окавакс (Sanofi Pasteur, Франция) однократно. Целесообразно ее вводить в течение первых 72-96 часов после контакта. У пациентов, принимающих кортикостероиды, количество лимфоцитов перед вакцинацией должно быть более 1200/мм³ крови.
3. Менингококковой инфекции.
4. Полиомиелита.

Пациентам, которые готовятся к трансплантации, необходимо сделать прививку против ветряной оспы, пневмококковой инфекции и гриппа за месяц до проведения трансплантации [8].

Заключение. Таким образом, дети с муковисцидозом в РФ должны вакцинироваться с помощью 12 вакцин и ежегодно против гриппа. По эпидемиологическим показаниям они могут быть привиты от гепатита А, менингококковой инфекции, ветряной оспы.

Взрослых следует прививать по Национальному календарю от четырех инфекций (дифтерии и столбняка, кори, краснухи, против гепатита В), по эпидемиологическим показаниям проводят вакцинацию против гепатита А, ветряной оспы, менингококковой инфекции, полиомиелита.

Схема вакцинации против синегнойной инфекции и РС-инфекции разрабатывается для всех возрастов. Данных, соответствующих требованиям доказательной медицины по безопасности и эффективности вакцинации при муковисцидозе, нет, и, вероятно, их появление будет в ближайшее время затруднено в связи с недостаточной доказательностью их применения в общей популяции и активного применения в ежедневной практике. Доказательства, полученные при вакцинации детей и взрослых без муковисцидоза, свидетельствуют об их целесообразности и одобрены согласительными документами европейских и американских экспертов.

Таблица 1. Вакцинация больных с муковисцидозом (* – данные по применению у взрослых)

Раздел	Вакцины (зарегистрированные в РФ на 1 января 2014 г.)	Вакцинация	Ревакцинация	Иммунизация	Рекомендации
Туберкулез	БЦЖ БЦЖ-М	Новорожденные на 3-7 день жизни	7 лет, 14 лет		Согласно Календарю прививок – всем новорожденным
Первая вакцинация против вирусного гепатита В*	Регевак («МТХ», Россия) Комбиотех («Комбиотех», Россия) Энджерик В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Эувакс (Sanofi Pasteur, Франция) Дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин у детей и взрослых данных возрастных групп по схеме 0-1-6 мес (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала)* 4 вакцинация – 12 мес Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	–	Иммунизация – контактные лица из очагов заболевания, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против гепатита В*	Согласно Календарю прививок
Дифтерия, коклюш, столбняк*	АКДС («Микроген», Россия) Инфанрикс Гекса (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция) АДС-М («Микроген», Россия)* СД (столбняк-дифтерия) АС («Микроген», Россия) Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая («Микроген», Россия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца; при начале вакцинации в 6-12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1-2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев Вакцинация СДАК-вакциной проводится однократно и рекомендуется для иммунизации детей и взрослых от 11 до 64 лет после второй дозы	Первая ревакцинация в 18 мес (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки) Вторая ревакцинация – против дифтерии и столбняка – в 6-7 лет Третья ревакцинация – против дифтерии и столбняка в 14 лет Ревакцинация после 18 лет против дифтерии и столбняка – каждые 10 лет*		Согласно Календарю прививок
Полиомиелит	Оральная полиовакцина (ОПВ) Инактивированные (ИПВ): Полиоорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Комбинированная пятикомпонентная вакцина Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция) Шестикомпонентная вакцина Инфанрикс Гекса (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца – 2 дозы ИПВ, 3-5 доз – ОПВ (см. Календарь)	Первая ревакцинация в 18 мес (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки) Вторая ревакцинация – 20 мес Третья ревакцинация – в 14 лет	Контактные лица из очагов заболевания Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках* Дети с 3 до 18 лет – однократно Дети, прибывшие из эндемичных по полиомиелиту стран (территорий), – с 3 до 18 лет однократно (привитые) и трехкратно (при отсутствии сведений о прививках) Лица, контактировавшие с прибывшими из эндемичных мест, – однократно, с 3 месяцев жизни и без ограничения возраста*	Согласно Календарю прививок
Гемофильная инфекция типа b	Акт-Хиб (Sanofi Pasteur, Франция) Хиберикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Комбинированная вакцина Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция). Инфанрикс-Гекса (GSK, Бельгия)	Трехкратно с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца При начале вакцинации в 6-12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1-2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев после второй дозы. После года вакцинируют однократно	В 18 мес (ревакцинация проводится через 12 месяцев после 3 прививки)		Согласно Календарю прививок Рекомендована всеми консенсусами

Корь*	ЖКВ*, ЖКВ + ЖПВ («Микроген», Россия) Вакцина Приорикс против кори, паротита, краснухи живая культуральная (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцинация в 12 мес	6 лет	Иммунизация против кори детей в возрасте 15-17 лет включительно и взрослых в возрасте до 35 лет,* не привитых ранее, не имеющих сведений о прививках против кори и не болевших корью ранее, проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин двукратно с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками Лица, привитые ранее однократно, подлежат проведению однократной иммунизации с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками По эпидемиологическим показаниям: Контактные лица Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках – однократно без ограничения возраста*	Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Краснуха*	Приорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Вакцина против краснухи живая аттенуированная (Индия) Рудивакс (Sanofi Pasteur, Франция)	Вакцинация в 12 мес	6 лет Иммунизация детей от 1 года до 18 лет, не болевших, не привитых, привитых однократно против краснухи, и девушек от 18 до 25 лет, не болевших, не привитых ранее*		Согласно Календарю прививок
Эпидемический паротит	ЖПВ («Микроген», Россия) Приорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцинация в 12 мес	6 лет	Контактные лица из очагов заболевания Не болевшие Не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках*	Согласно Календарю прививок

Пневмококковая инфекция*	Пневмо-23 (Sanofi Pasteur, Франция), Превенар (Pfiser, США) Синфлорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ): трехкратное введение в возрасте 2, 4 и 15 месяцев. Детям в возрасте 12-24 месяцев, ранее не вакцинированным, вводят 1-2 дозы ПКВ, в возрасте 24-59 месяцев – 1 дозу, а дети с имеющимися заболеваниями или состояниями, повышающими риск развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, должны получать 2 дозы ПКВ. Полисахаридная вакцина Пневмо-23 применяется у детей только с 2-летнего возраста однократно.	После ПКВ с 2-летнего возраста используется полисахаридная вакцина Пневмо-23 (ППВ-23), затем повторно через 4-5 лет при наличии факторов риска*		Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 Morbidity and Mortality Weekly Report Supplement / Vol. 62, February 1, 2013 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* Рекомендована всеми консенсусами по вакцинации больных МВ
Грипп*	Ваксигрип (Sanofi Pasteur, Франция), Инфлювак (Abbott Biologicals, B.V., Нидерланды) Атриппал (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co.KG, Италия) Бегривак (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co.KG, Ирландия) Гриппол+ («Микроген», Россия) Инфлексал (Janssen Gohnson & Gohnson, США) Флюорикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Дети с 6 месяцев, учащиеся 1-11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); лица старше 60 лет*			Рекомендована инструкциями по применению вакцин, консенсусами большинства стран для больных муковисцидозом Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Гепатит А	Альгавак М (РФ)* Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция)* Аваксим 80 (Sanofi Pasteur, Франция) Аваксим 160 (Sanofi Pasteur, Франция)* Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США)* Хаврикс 720 (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Хаврикс 1440 (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)* ГЕП-А-ин-ВАК («Вектор-Би-Альгам», Россия) Аваксим (Sanofi Pasteur, Франция) Вакта (Merck Sharp & Dohme B.V., США) Дивакцина Твинрикс против гепатита А и В (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия)	Вакцину вводят двукратно, начиная с 1-го года жизни, с интервалом между дозами 6-60 месяцев. Вакцинация может применяться для купирования вспышек гепатита А в коллективах	Лица, подверженные профессиональному риску Лица, выезжающие в неблагополучные регионы страны Контактные в очагах гепатита А		Рекомендована по показаниям
Менингококковая инфекция	Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая («Микроген», Россия) Менцевакс АСWУ (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Полисахаридная менингококковая вакцина Менинго А + С (Sanofi Pasteur, Франция) Менактра АСWУ – конъюгированная (Sanofi Pasteur, Франция)	Вакцинируют детей с 2-летнего возраста, однократно Вакцинация с 9-месячного возраста двукратно, в 2-55 лет – однократно	Ревакцинация каждые 3-5 лет		Рекомендована консенсусами по вакцинации больных МВ (решение принимается индивидуально) В очагах менингококковой инфекции серогрупп А или С* В эндемичных регионах*

Ветряная оспа	Вакцина Варилрикс (GlaxoSmithKline Biologicals, s.a., Бельгия) Варивакс (Merck Sharp & Dohme B.V., США)	Для лиц, не болевших ветряной оспой. Вакцина вводится двукратно с интервалом между введениями 6-10 недель		Иммунизация также показана для экстренной профилактики ветряной оспы контактных лиц, не привитых и не болевших; целесообразно проводить ее в течение первых 96 часов от контакта	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям
Респираторная синцитиально-вирусная инфекция	Паливизумаб (Синагис) (Abbott Laboratories Limited, произведено Boeinger Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) гуманизированные моноклональные антитела IgG1K	Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, вводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ. Первая инъекция должна вводиться до начала подъема заболеваемости			Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям в группах риска
Ротавирусная инфекция	Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США)	Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель.	Ротавирусная инфекция	Ротатек – (Merck Sharp & Dohme, США)	Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель.

Таблица 2. Вакцинация взрослых больных с муковисцидозом

Раздел	Рекомендации
Туберкулез	Согласно Календарю прививок – всем новорожденным
Первая вакцинация против вирусного гепатита В	Согласно Календарю прививок
Дифтерия, коклюш, столбняк	Согласно Календарю прививок
Полиомиелит	Согласно Календарю прививок
Гемофильная инфекция типа b	Согласно Календарю прививок Рекомендована всеми консенсусами
Корь	Согласно Календарю прививок Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Краснуха	Согласно Календарю прививок
Эпидемический паротит	Согласно Календарю прививок
Пневмококковая вакцинация	Согласно Календарю прививок
Грипп	Рекомендована инструкциями по применению вакцин, консенсусами большинства стран для больных муковисцидозом. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02
Гепатит А	Рекомендована по показаниям
Менингококковая инфекция	Рекомендована консенсусами по вакцинации больных МВ. Вопрос решается индивидуально В очагах менингококковой инфекции серогрупп А или С В эндемичных регионах
Ветряная оспа	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям
Респираторная синцитиально-вирусная инфекция	Вопрос решается индивидуально По эпидемиологическим показаниям в группах риска

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 года «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Приложение № 1.
2. Кондратьева Е.И., Никонова В.С. Иммунизация больных муковисцидозом. *Pediatrics named after GN Speransky*. 2014; 93 (4): 94-106.
3. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoope C, Langf AB, Van Dammeg P, Daba I, Bush A. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J of Cystic Fibrosis*. 2005; 4(2):77-87.
4. Ежлова Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: Методические рекомендации. *Вакцинация*. 2011; 2: 36-47.
5. *Pneumococcal. Green Book*. 2013; 25 (5): 295-314.
6. Kobayashi M, Bennett N, Gierke R. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2015; 64 (34): 944-7.
7. Burgess L, Southern K. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. Каталог мед. электрон. ресурсов. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008865.pub3/abstract> (дата обращения: 03.08.2016).
8. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.: ООО «АТМО», 2016: 87-91.
9. Ong E, Bilton D, Abbott J, Webb A, McCartney R, Caul E. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *BMJ: British Medical Journal*. 1991; 303 (7): 6557-6802.
10. Gross P, Denning C, Gaerlan P, Bonelli J, Bernius M, Dran S, Monk G, Vassallo M, Quinnan G, Levandowski R, Cataruozolo P, Wallenstein S. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. 1996; 14(13): 1280-1284.
11. Dharmaraj P, Tan A, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Library*. 2000.
12. Каширская Н.Ю., Дашинская О.В., Капустина Т.Ю., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И. Опыт применения вакцины Инфлювак у детей с муковисцидозом. *Фарматека. Инфекционные болезни. Пульмонология*. 2003; 13: 74-77.
13. Рыжов А.А. Вакцины PNEUMO-23 и Act-H1B в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
14. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b: Методические рекомендации МР 3.3.1.0001-10. М., 2010.
15. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper, weekly epidemiological record. WHO. 2013; 39 (88): 413-28.
16. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016; 1-5.

8. Трансплантация при муковисцидозе

В настоящее время трансплантация жизненно важных органов от донора-трупа или живого родственного донора является единственной реальной альтернативой в лечении терминальных стадий многих хронических заболеваний, в том числе и муковисцидоза (МВ). Несмотря на то что МВ характеризуется мультиорганным поражением, наиболее часто пациенты с МВ становятся реципиентами трансплантации легких и печени.

8.1. Трансплантация легких

МВ является третьим из основных нозологических показаний к трансплантации легких (после ХОБЛ и легочного фиброза), так как пациенты с МВ составляют до 25% от всех реципиентов с наличием трансплантированных легких [1]. А среди детей и подростков, нуждающихся в трансплантации легких, МВ является основным заболеванием (до 65%) [2].

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, реципиенты с МВ демонстрируют наилучшие показатели как ранней, так и поздней выживаемости после трансплантации легких, что в первую очередь обусловлено более молодым возрастом пациентов. Медиана выживаемости пациентов с МВ после трансплантации легких достигает 9 лет, а у тех, кто пережил первый посттрансплантационный год, – 11,7 года. Более длительное выживание, как и у реципиентов других нозологических групп, ограничено высоким риском инфекционных заболеваний пересаженных легких и развитием хронической дисфункции легочных трансплантатов, которая развивается почти у половины реципиентов в течение 5 лет после операции [3].

Результаты педиатрической трансплантации легких у пациентов с МВ в целом соответствуют результатам во взрослой популяции реципиентов [4].

В Российской Федерации к настоящему времени накоплен опыт менее чем 20 операций по трансплантации легких у пациентов с МВ с удовлетворительными показателями ранней выживаемости (умер 1 пациент). Максимальный срок наблюдения за пациентом составляет 4,5 года. Также имеется опыт одной успешной трансплантации легких ребенку 13 лет с МВ и опыт нескольких операций по трансплантации легких у пациентов с МВ и хроническим инфицированием *B. ceratisia*.

Показания к трансплантации легких при МВ

Трансплантация легких показана пациентам с терминальным поражением легких, обусловленным МВ, которые имеют тяжелую дыхательную недостаточность, выраженные функциональные ограничения (3-4-й функциональный класс по NYHA) и риск смерти которых в течение ближайших 2 лет превышает 50%.

Однако следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения о достоверных прогностических факторах смертности у таких пациентов. Наиболее значимым в этом отношении является оценка динамики показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, FEV1) [5], однако значение также имеют возраст пациентов, нутритивный статус, микробиологический мониторинг мокроты, количество госпитализаций по поводу обострений инфекционного процесса и/или частота амбулаторных курсов внутривенной антибактериальной терапии [6], наличие гиперкапнии по данным газового анализа артериальной крови и/или потребность в неинвазивной вентиляции легких [7], оценка толерантности к физической нагрузке и наличие легочной гипертензии [8, 9, 10, 11].

Показаниями к направлению пациента с МВ в трансплантационный центр для решения вопроса о необходимости трансплантации легких являются:

- снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, FEV1) до 30% от расчетного и менее;

- быстрое снижение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду, несмотря на проводимую в полном объеме медикаментозную терапию, с наличием инфицирования дыхательных путей нетуберкулезными микобактериями (в особенности *Mycobacterium abscessus*) или *Burkholderia cepacia complex* и/или наличием сахарного диабета;
- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 400 метров;
- развитие легочной гипертензии в отсутствие гипоксемической дыхательной недостаточности;
- ухудшение общеклинического состояния пациента за счет учащения эпизодов обострения заболевания, ассоциированных с любым из следующих состояний:
 - острая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной вентиляции легких;
 - повышение антибиотикорезистентности или неудовлетворительное восстановление общеклинического состояния после очередного обострения заболевания;
 - ухудшение нутритивного статуса, несмотря на применение дополнительного энтерального питания;
 - пневмоторакс;
 - жизнеугрожающее кровохарканье, несмотря на проведение эмболизации бронхиальных артерий.

Показаниями к включению пациента с диагнозом «муковисцидоз» и поражением легких в лист ожидания являются:

- хроническая дыхательная недостаточность:
 - изолированная гипоксемическая форма (парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт.ст.);
 - гиперкапническая форма (парциальное давление двуокси углерода в артериальной крови более 50 мм рт.ст.);
- длительная (амбулаторная) неинвазивная вентиляция легких;
- легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт.ст. по данным эхокардиографического исследования или среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых камер сердца);
- частые госпитализации для лечения обострения заболевания;
- быстрое снижение показателей функции внешнего дыхания;
- выраженное ограничение функционального класса (4-й класс по NYHA).

Особые группы пациентов с муковисцидозом

Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезная микобактериальная инфекция (например, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium avium complex*) у пациентов с муковисцидозом встречается нечасто (не более чем у 10-12% пациентов), однако эти возбудители играют важную роль в ускорении нарушения функции легких [12], а также могут обуславливать тяжелые инфекционные осложнения в послеоперационном периоде после трансплантации легких.

В отношении пациентов с муковисцидозом, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, целесообразно придерживаться следующих рекомендаций, основанных на исследованиях отдельных случаев и небольших сериях наблюдений:

- все пациенты с муковисцидозом, которые рассматриваются в качестве потенциальных реципиентов трансплантации легких, должны быть обследованы на нетуберкулезный микобактериоз;
- реципиентам трансплантации легких с муковисцидозом, у которых был диагностирован нетуберкулезный микобактериоз, этиотропное лечение должно быть начато до трансплантации в соответствии с данными микробиологического исследования и существующими рекомендациями по лечению нетуберкулезной микобактериальной инфекции;
- лечение нетуберкулезного микобактериоза у реципиентов трансплантации легких должно проводиться под наблюдением или при участии специалистов, имеющих опыт лечения нетуберкулезной микобактериальной инфекции;

- прогрессирование легочного или внелегочного нетуберкулезного микобактериоза, несмотря на проводимое этиотропное лечение, или невозможность обеспечить адекватную этиотропную терапию нетуберкулезного микобактериоза являются абсолютным противопоказанием к трансплантации легких.

Инфицирование *Burkholderia cepacia complex* (BCC)

Пациенты с муковисцидозом, инфицированные *Burkholderia cepacia complex* (BCC), демонстрируют быстро прогрессирующее нарушение легочной функции [13], а также достоверно худшие результаты выживаемости после трансплантации легких в сравнении с пациентами, не имеющими этой инфекции. *Burkholderia cepacia complex* – это группа 17-ти фенотипически одинаковых видов микроорганизмов (геномовары), из которых наибольшую опасность с точки зрения влияния на выживаемость после трансплантации легких представляет *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III) [14, 15, 16].

В отношении пациентов с муковисцидозом, инфицированных *Burkholderia cepacia complex* (BCC), целесообразно придерживаться следующих рекомендаций:

- все пациенты с муковисцидозом, которые рассматриваются в качестве потенциальных реципиентов трансплантации легких, должны быть обследованы на инфекцию *Burkholderia cepacia complex* (BCC);
- при выявлении инфекции *Burkholderia cepacia complex* (BCC) целесообразно определение геномовара возбудителя для исключения *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III);
- учитывая высокий риск рецидива инфекции *Burkholderia cenocepacia* (геномовар III) после трансплантации легких, что связано с 70-100%-ной летальностью, выполнение трансплантации легких таким пациентам показано только в тех трансплантационных центрах, которые имеют соответствующий клинический опыт или научно-практические программы по разработке новых методов лечения *Burkholderia cepacia complex*-инфекции. При этом пациенты должны быть обязательно информированы о рисках трансплантации легких в подобных условиях.

Подготовка к трансплантации легких при МВ

Перед направлением пациента с МВ в трансплантационный центр необходимо убедиться в отсутствии у него абсолютных противопоказаний к трансплантации, а именно:

1. Наличие или анамнез (менее 5 лет наблюдения и ремиссии заболевания после адекватной специфической терапии) злокачественных онкологических заболеваний.
2. Наличие тяжелого, некурабельного заболевания или дисфункции другого жизненно важного органа или системы органов (сердце, печень, почки или центральная нервная система).
3. Острый период заболевания или состояния, сопровождающийся нестабильностью витальных функций организма, (например, сепсис, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и т.п.), за исключением изолированной дыхательной недостаточности.
4. Наличие некорректируемого нарушения системы гемостаза.
5. Наличие активного туберкулеза любой локализации.
6. Наличие подтвержденных психических расстройств.
7. Наличие в анамнезе повторяющихся и/или длительных периодов несоблюдения медицинских предписаний (документированные данные), сопряженных с риском для собственного здоровья и жизни.
8. Отсутствие адекватной или надежной социальной поддержки.
9. Наличие синдрома зависимости от психоактивных веществ, алкоголя и/или табака (документированный отказ не менее 6 месяцев).

При направлении пациента в трансплантационный центр для решения вопроса о трансплантации легких целесообразно подготовить документы и выполнить следующие исследования:

1. Подробный анамнез с указанием временных интервалов начала оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких, скорости снижения показателей функции внешнего дыхания (не менее чем за 6-месячный интервал), частоты обострений заболевания за последний год с указанием примененных эффективных схем противомикробной терапии.

2. Последние данные микробиологического исследования мокроты и мазка из носа с данными антибиотикочувствительности.
3. Ультразвуковое исследование сердца с измерением давления в легочной артерии – для исключения легочной гипертензии.
4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – для исключения портальной гипертензии.
5. Компьютерная томография легких и придаточных пазух носа (не более 6-месячной давности).
6. Консультация (и лечение при необходимости) стоматолога – на предмет санации полости рта.
7. Консультация (и лечение при необходимости) гинеколога – на предмет исключения инфекционной и онкологической патологии.
8. Ультразвуковое исследование подвздошных и бедренных сосудов – для исключения патологии, препятствующей проведению канюль ЭКМО.

Белково-энергетическая недостаточность и истощение очень часто сопутствуют терминальному поражению легких при МВ в связи с наличием у этих пациентов патологии поджелудочной железы, хроническим инфекционным процессом в легких, повышенной работой дыхательной мускулатуры и частым наличием нарушения толерантности к глюкозе. При этом доказано, что низкий индекс массы тела (менее 17 кг/м²) является независимым фактором неблагоприятного прогноза у реципиентов легких как в период нахождения в листе ожидания, так и в послеоперационный период [17]. Таким образом, пациентам с низким индексом массы тела рекомендовано проведение любых мероприятий по коррекции белково-энергетического дефицита, в том числе путем проведения дополнительного энтерального питания через назогастральный зонд или пункционную гастростомическую трубку [18].

Лист ожидания трансплантации легких

При наличии показаний к трансплантации легких (см. выше) пациент включается в лист ожидания, что оформляется документально в соответствии с действующим законодательством.

Во время нахождения пациента в листе ожидания регулярно проводится контроль его клинического состояния:

- каждые 3 месяца для пациентов низкого риска смерти;
- каждые 1-2 месяца для пациентов высокого риска смерти;
- каждые 2 недели для пациентов крайне высокого риска смерти.

Во время регулярных обследований пациентов, находящихся в листе ожидания, выполняются объективный осмотр, общеклинические лабораторные анализы, инструментальные и дополнительные исследования по показаниям. В ходе динамического регулярного наблюдения реципиентов в листе ожидания особое внимание необходимо уделять признакам и маркерам прогрессирования дыхательной и/или сердечной недостаточности, изменениям нутритивного статуса, динамике изменения функционального состояния и толерантности к физическим нагрузкам, психоэмоциональному состоянию пациента. Кратность выполнения тех или иных исследований для пациентов в листе ожидания трансплантации легких представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Частота контроля лабораторно-инструментальных методов обследования реципиентов в листе ожидания трансплантации легких

Исследования		Частота
Лабораторные	Общеклинические анализы крови	Не реже 1 раза в 3 месяца
	Газы артериальной крови	Не реже 1 раза в 6 месяцев
	HLA-типирование	Не реже 1 раза в год
	Микробиологическое исследование мокроты	Не реже 1 раза в 6 месяцев

Инструментальные	ЭКГ, рентгенография ОГК	Не реже 1 раза в год
	Эхо-КГ	Не реже 1 раза в год
	КТ ОГК	Не реже 1 раза в год
	УЗИ органов брюшной полости	Не реже 1 раза в год
Консультации	Осмотр стоматологом	Не реже 1 раза в год
	Осмотр гинекологом	Не реже 1 раза в год
	Консультация в ПТД	Не реже 1 раза в 2 года

Наблюдение после трансплантации

Пациенты с МВ после трансплантации легких должны находиться под наблюдением специалиста-трансплантолога для контроля за состоянием пересаженного органа и под наблюдением специалиста по МВ с целью коррекции МВ-ассоциированных состояний, многие из которых могут манифестировать под влиянием посттрансплантационных факторов (как, например, сахарный диабет на фоне терапии глюкокортикоидными гормонами, входящими в протокол иммуносупрессивной терапии).

Литература

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant 2015 Oct 10;34(10):1264-77.
2. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report – 2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 989-997.
3. Lars H. Lund, Leah B. Edwards, Anne I. Dipchand et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report. 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Vol 35, No 10, October 2016: 1170-1184.
4. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Lung and Heart Lung Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 10, October 2016: 1185-1195.
5. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. Chest 2004;126:412-9.
6. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002;166: 1550-5.
7. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. Pediatr Transplant 2001;5:339-42.
8. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1997;16: 313-9.
9. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2008;27:729-34.
10. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:682-9.
11. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. J Cardiovasc Surg 2012;53:817-20. 45.
12. Esther CR, Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010;9:117-23.

13. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet; 2009 May 30;373(9678):1891-904.
14. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia complex*. J Heart Lung Transplant 2003;22:954-8.
15. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia complex* genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. Lancet 2001;358:1780-1.
16. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia complex* infection: a single-center experience. J Heart Lung Transplant 2010;29:1395-404.
17. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 288-296.
18. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic. Gut 1999;44(1):87-90.

8.2. Трансплантация печени

В течение последних 25 лет трансплантация печени зарекомендовала себя в качестве надежного метода лечения как детей, так и взрослых. С декабря 2004 г. в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова выполнено 230 трансплантаций трупной печени 222 реципиентам, среди них 12 (5,5%) детей в возрасте до 18 лет, получивших как разделенный трансплантат, так и целый орган.

В ФНЦТИО – наибольший в России опыт родственной трансплантации печени и одна из самых больших в мире программ трансплантации детям раннего возраста. С 2008 г. в Центре выполнено 346 трансплантаций от живого родственного донора (290 – левый латеральный сектор (в том числе 3 в сочетании с почкой), 13 – левая доля печени (в том числе 1 в сочетании с почкой), 43 – правая доля печени (в том числе 3 с почкой)). Показания к трансплантации включали терминальную фазу диффузных болезней печени, фульминантную печеночную недостаточность и новообразования печени [1].

Отдельное внимание уделяется подготовке больных к трансплантации печени от несовместимого по группе крови донора. За исследуемый период выполнено 57 АВ0-несовместимых трансплантаций [2]. Актуаральная выживаемость трансплантатов и реципиентов при трансплантации печени приведена на Рисунке. Кривые выживаемости показывают, что основные потери как больных, так и трансплантатов приходятся на первый месяц после операции.

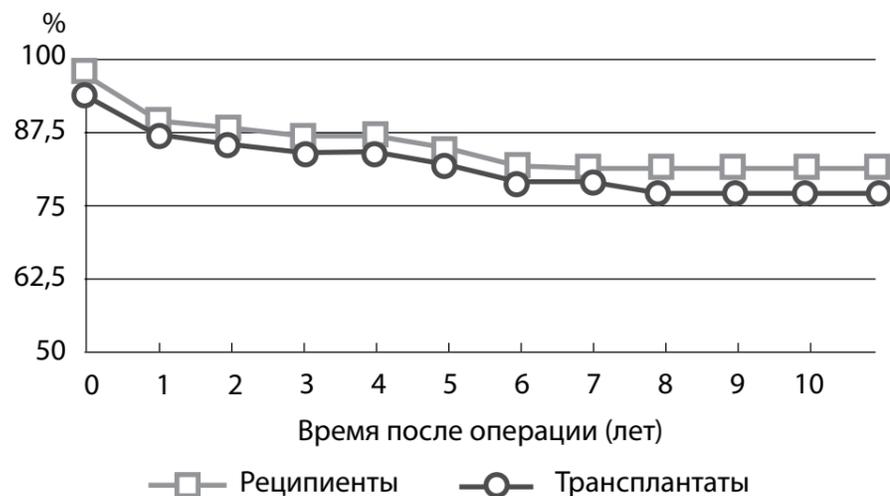


Рис. Актуаральная выживаемость трансплантатов и реципиентов печени

В раннем послеоперационном периоде основной причиной смерти при трансплантации трупной печени явилось отсутствие начальной функции трансплантата, при трансплантации печени детям раннего возраста – инфекционные осложнения [1].

Среди прооперированных пациентов у 5-ти цирроз печени развился на фоне течения муковисцидоза, при этом 2 пациентам проведена трансплантация части печени от живого родственного донора, 3 пациентам – от посмертного донора. Возраст пациентов на момент проведения оперативного вмешательства составил от 9 до 22 лет (средний возраст 14,2±4,8 года). Все пациенты на момент проведения оперативного вмешательства демонстрировали клиническую картину поражения печени. У 100% больных был выявлен синдром портальной гипертензии (расширение воротной и селезеночной вен, ВРВП 2-3-й степени, спленомегалия, у 2 больных – в сочетании с отеочно-асцитическим синдромом; диагностирована двухростковая цитопения на фоне гиперспленизма. Постановка в лист ожидания, а также оперативное вмешательство осуществлялись на фоне стабильного течения бронхолегочного процесса. У 4 пациентов на момент проведения ОТП отсутствовали признаки дыхательной недостаточности, по данным спирометрии вентиляционных нарушений выявлено не было; у 1 пациента диагностированы признаки дыхательной недостаточности I степени. При посевах мокроты присутствовал хронический высеv *S. aureus*, у 80% больных – интермиттирующий высеv *P. aeruginosa*. Срок наблюдения в послеоперационном периоде составил от 5 месяцев до 6 лет. Проведение оперативного вмешательства осуществлялось на фоне стабильного течения бронхолегочного процесса при отсутствии признаков тяжелой дыхательной недостаточности. У всех пациентов на протяжении амбулаторного наблюдения сохранялась удовлетворительная функция печеночного трансплантата [3].

Мировой опыт трансплантации печени при муковисцидозе

По данным ряда исследователей, частота встречаемости заболеваний печени при муковисцидозе находится в пределах от 27 до 35%. Примерно у 5–10% пациентов с муковисцидозом в течение первого десятилетия жизни развивается цирроз печени [4–6]. Цирроз печени остается наиболее значимой нелегочной причиной смерти, что составляет 2,5% от общей смертности больных муковисцидозом [4]. По данным опроса среди европейских центров муковисцидоза и центров трансплантации, проведенного в целях получения информации о текущей практике и результатах трансплантации печени у больных муковисцидозом, в большинстве случаев трансплантация была выполнена до развития терминальной стадии заболевания печени [7].

По данным Stonebraker et al., в результате ретроспективного анализа данных нескольких клинических центров США, Канады, Франции и Австралии, проведенного в 2016 г. и включившего 561 пациента с муковисцидозом, у 16% (N=91) потребовалось проведение трансплантации печени в связи с развитием цирроза печени, сопровождающегося прогрессированием портальной гипертензии, средний возраст на момент проведения трансплантации составлял 13,9 года. Спленомегалия той или иной степени обнаружена у 99% пациентов, варикозное расширение вен пищевода – у 71% пациентов, тромбоцитопения – у 70%. Более выраженная степень снижения уровня тромбоцитов наблюдалась в группе пациентов, которым впоследствии была проведена трансплантация печени, в сравнении с группой без трансплантации печени (78x10⁹/л и 113x10⁹/л соответственно, P<0,0001). В данном исследовании уровень печеночных трансаминаз у большинства пациентов был близок к нормальному [8].

Показанием к проведению трансплантации печени при муковисцидозе являлся цирроз печени, ведущим императивным показанием к проведению ОТП у больных муковисцидозом было прогрессирование синдрома портальной гипертензии [3, 4, 9–11]. Проведение трансплантации печени до ухудшения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Проведение ранней трансплантации печени приводит к стабилизации, а в некоторых случаях к улучшению функции легких после операции [12–14].

Факторы, оказывающие влияние на оценку оптимальных сроков проведения трансплантации печени [4, 13–15]:

- Степень варикозного расширения вен пищевода
- Наличие в анамнезе эпизодов желудочно-кишечного кровотечения

- Бактериологический диагноз
- Степень поражения легких, прогрессирование ухудшения функции легких (ОФВ1/ФЖЕЛ <50%), рецидивирующие респираторные мультирезистентные бактериальные инфекции
- Степень тромбоцитопении, лейкопении
- Степень нарушения белково-синтетической функции печени, наличие коагулопатии
- Уровень цитолиза и холестаза
- Гепатопульмональный синдром
- Артериальная легочная гипертензия
- Наличие потенциального родственного донора части печени, соотношение анатомических особенностей донора и реципиента
- Прогрессирование ухудшения нутритивного статуса

Факторы, являющиеся показанием к направлению в трансплантационный центр для наблюдения:

- Цитолиз и/или холестаз в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин)
- Снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов в крови ниже возрастной нормы
- Изменения при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (изменение эхогенности и размеров печени, увеличение размеров селезенки, признаки портальной гипертензии)
- Наличие ВРВП по данным ЭГДС
- Наличие коагулопатии, диспротеинемии

Периодичность наблюдения в трансплантационном центре до трансплантации печени:

- При умеренном поражении печени (фиброз печени, начальные признаки портальной гипертензии, нет цитопении, нет цитолиза, нет холестаза) – 1 раз в 6 месяцев
- При выраженном поражении печени (цирроз печени, портальная гипертензия, цитопения, ВРВП) – 1 раз в 3 месяца

Подготовка к трансплантации печени [16]

Лабораторные исследования:

1. Биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа)
2. Определение уровня альфа-фетопротеина
3. Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)
4. Коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ)
5. Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови
6. Определение группы крови и резус-фактора
7. Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК цитомегаловируса, ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр)
8. Реакция Вассермана
9. Бактериологическое исследование: посев мокроты, крови, кала, мочи, мазка из зева на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам
10. Иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственником донором (при родственной трансплантации)
11. Анализ мочи с микроскопией осадка

Дополнительные лабораторные исследования по показаниям:

1. Исследование естественных и иммунных группоспецифических антител, когда рассматривается возможность трансплантации от АВ0-несовместимого донора

2. Определение уровня органических кислот и аминокислот
3. Определение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови
4. Определение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах
5. Исследование концентрации сукцинилацетона в моче
6. Генетическое обследование на предмет дефицита альфа-1-антитрипсина, прогрессирующего семейного внутривисцерального холестаза, галактоземии

Обязательные инструментальные исследования:

1. УЗИ органов брюшной полости, почек
2. Рентгенография органов грудной клетки
3. Эзофагогастродуоденоскопия
4. Эхо-КГ, ЭКГ
5. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
6. МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием
7. МСКТ органов грудной полости

Обязательные консультации специалистов:

1. Осмотр неврологом
2. Осмотр анестезиологом
3. Осмотр пульмонологом

Дополнительные консультации проводятся при необходимости: ЛОР-врач, стоматолог, окулист, психолог, кардиолог, кардиохирург, уролог, генетик, гастроэнтеролог.

Виды трансплантации печени

При выявлении у ребенка показаний к проведению трансплантации печени в первую очередь рассматривается возможность проведения трансплантации части печени от живого родственного донора. В тех случаях, когда проведение родственной трансплантации печени невозможно, пациент вносится в лист ожидания печени от посмертного донора. Срок нахождения в листе ожидания зависит от совокупности факторов, включающих степень тяжести состояния, оценку по шкале PELD (для детей до 12 лет) или MELD (для пациентов старше 12 лет), группу крови, соотношение анатомических особенностей реципиента и потенциального посмертного донора.

Периодичность наблюдения в трансплантационном центре после трансплантации печени, необходимая для своевременной и адекватной оценки функции трансплантата, коррекции иммуносупрессивной терапии:

- До года после трансплантации печени: 1 раз в месяц, при необходимости чаще.
- Более года после трансплантации печени: 1 раз в 3 месяца, при необходимости чаще.

Литература

1. Готье С.В. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 2. С. 93–95.
2. Tsirulnikova I.E. et al. АВ0-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Small Children: the Russian Experience. Transplantation // 2016. Vol. 100. № 5S, P. S202.
3. Маломуж О.И. и др. Цирроз печени у больных муковисцидозом: показания и результаты трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18. С. 84.
4. Debray D. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. 2011. Vol. 10. P. S29–S36.
5. Colombo C. et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome // Hepatology. 2002. Vol. 36, № 6. P. 1374–1382.

6. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30, № 5. P. 1151–1158.
7. Melzi M.L. et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry // *Transpl. Int.* 2006. Vol. 19, № 9. P. 726–731.
8. Stonebraker J.R. et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016.
9. Debray D. et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31, № 1. P. 77–83.
10. Gooding I. et al. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation // *Liver Transpl.* 2005. Vol. 11, № 12. P. 1522–1526.
11. Elborn J.S. Cystic fibrosis // *Lancet*. 2016. Vol. 388, № 10059. P. 2519–2531.
12. Fridell J.A. et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience // *J. Pediatr. Surg.* 2003. Vol. 38, № 8. P. 1152–1156.
13. Noble-Jamieson G. et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis // *J. R. Soc. Med.* 1996. Vol. 89. Suppl. 27. P. 31.
14. Milkiewicz P. et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. Vol. 17, № 2. P. 208–213.
15. Couetil J.P.A. et al. Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children // *Transpl. Int.* 1997. Vol. 10, № 1. P. 33–39.
16. Жилкин И.В. Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени [Рукопись]: Дис. ... канд. мед. наук: 24.01.14 – Трансплантология и искусственные органы. – М., 2016. – 117 с.

9. Организация медицинской помощи больным муковисцидозом. Центр муковисцидоза

Европейское общество по кистозному фиброзу [1-8], обобщая опыт оказания помощи больным муковисцидозом (МВ), констатирует следующее. Структуры педиатрического и взрослого центров имеют много общих характеристик. Однако, поскольку здоровье детей и подростков продолжает улучшаться, основная роль педиатрической помощи заключается в оказании амбулаторной помощи пациентам и профилактике прогрессирования болезни. Смертность при МВ наблюдается в основном у взрослых. Служба помощи взрослым должна учитывать возросшие требования к стационарному обеспечению лечения, но при этом обеспечивать потребности в амбулаторном обслуживании пациентов. В РФ исторически акцент медицинской помощи больным МВ был сделан на стационарную службу. Однако современные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза, опыт работы зарубежных центров и оказания помощи пациентам в Московском регионе демонстрируют необходимость организации качественной амбулаторной помощи [8-13].

9.1. Организация оказания помощи больным муковисцидозом

Оказание медицинской помощи больным МВ в России строится в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 32. К видам медицинской помощи, согласно Закону, отнесены:

1. Первичная медико-санитарная помощь.

Оказывается по месту жительства пациента участковым врачом-педиатром (терапевтом).
Задачи: контроль за общим состоянием здоровья, своевременное направление в региональный или федеральный центр, на госпитализацию, подготовка к МСЭ. Выписка рецептов и направлений. Связь со специалистами регионального или Федерального центра. Организация дневного стационара, стационара на дому.

2. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь.

Оказывается в специализированном Центре муковисцидоза, как самостоятельной единице, на базе многопрофильного стационара с консультативно-диагностическим центром (КДЦ)/поликлиникой или на базе КДЦ с дневным стационаром.

Региональный центр МВ

Функции: контроль за состоянием здоровья, диагностика и терапия клинических проявлений заболевания, профилактика осложнений, своевременное направление в Федеральный центр. Выписка рекомендаций, направлений. Ежегодный анализ состояния здоровья. Подготовка выписки для получения инвалидности и ее продления. Связь со специалистами Федерального центра. Организация дневного стационара, стационара на дому. Связь со стационаром, где выделены боксы для больных или организовано отделение. Ведение регионального регистра.

Федеральное лечебное учреждение

Функции: контроль за состоянием здоровья, диагностика и терапия проявлений заболевания, профилактика, диагностика и лечение осложнений. Выписка рекомендаций, направлений. Ежегодный анализ состояния здоровья. Подготовка выписки для получения инвалидности и ее продления. Помощь оказывается в амбулаторных или стационарных условиях в зависимости от состояния больного. Связь со стационарами, где выделены индивидуальные палаты или боксы для больных. Организация дневного стационара, стационара на дому.

Федеральные учреждения совместно с региональными центрами занимаются разработкой новых технологий терапии и диагностики МВ, ведением регистра, консультированием региональных центров, координированием их деятельности, взаимодействием с МЗ РФ.

3. Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь.

Врачи ССП должны быть информированы об особенностях неотложных состояний при МВ и маршрутизации пациентов с МВ, или должны быть организованы специальные бригады.

4. Паллиативная медицинская помощь. Для пациентов с тяжелым течением должны быть организованы условия по уходу и психологическая поддержка.

Условия оказания медицинской помощи

1. Вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации).
2. Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника. Амбулаторная помощь оказывается врачом-педиатром/терапевтом по месту жительства в поликлинике и на дому. Пациенты регулярно посещают амбулаторный центр МВ с целью динамического наблюдения согласно стандарту (<http://www.medicalib.ru/standards/mukoviscidoz>) специалистами по муковисцидозу.

3. В дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения). Является предпочтительным при постановке диагноза, при проведении плановой внутривенной терапии.

4. Стационарно – в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение. Используется при обострении заболевания, при экстренных и плановых госпитализациях при отсутствии дневного стационара. Стационарная помощь, оказывается в отделениях педиатрии, терапии, пульмонологии или инфекционном, гастроэнтерологии – при условии размещения одного больного МВ в боксе с туалетом и умывальником (душем). Консультации пациентов проводятся специалистами по муковисцидозу.

При отсутствии Центра МВ помощь в стационарах/поликлиниках осуществляется специалистами, в функциональные обязанности которых входит наблюдение больных МВ. Для этого должны быть разработаны протоколы по оказанию помощи и назначены лица, ответственные за лечение, поддерживающие связь с региональным или федеральным центром.

Формы оказания медицинской помощи

1. Экстренная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента (при наличии легочных и внелегочных осложнений или их декомпенсации).

2. Неотложная – медицинская помощь, оказывается при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении МВ без явных признаков угрозы жизни пациента. Стационар, где есть центр МВ (стационарное отделение) или выделены боксированные палаты, где консультирует специалист по муковисцидозу.

3. Плановая – медицинская помощь оказывается при проведении профилактических мероприятий при МВ, не сопровождающихся угрозой для жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью (плановая внутривенная терапия, при определенных условиях ежегодное обследование и лечение).

В каждом регионе должна быть разработана маршрутизация пациентов с МВ при оказании медицинской помощи в зависимости от формы, вида и условий.

9.2. Проект организации специализированного центра муковисцидоза [1–8]

Консенсус консолидирует предложения по внесению изменений в п. 1.17 Приказа Минздрава России от 6 августа 2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций», в раздел «Центры (в том числе детские), а также специализированные центры государственной и муниципальной систем здравоохранения» – о Центре муковисцидоза (или отделении) и специалистах, оказывающих помощь больным МВ, на основе отечественного и зарубежного опыта. Проект организации центра муковисцидоза рекомендован обществом экспертов Консенсуса для внедрения в здравоохранение РФ.

1. Специализированный центр муковисцидоза организуется на базе многопрофильного стационара с консультативно-диагностическим центром (КДЦ)/поликликой или на базе КДЦ. Необходимо исходить из рекомендаций Европейского общества и создавать центр при прикреплении больных в количестве 40 (при необходимости и при меньшем количестве больных, если регион имеет большую площадь и низкую плотность населения). Акцент следует делать на организацию амбулаторной помощи в педиатрическом секторе. Подразделения стационара выполняют консультативно-диагностическую и лечебную помощь (акцент в терапевтической практике).

2. Штат сотрудников центра включает:

Для 40 больных: врача-педиатра (терапевта) или пульмонолога (0,5 ст.) – руководитель центра, врача функциональной диагностики (0,25 ст.), кинезитерапевта (0,5 ст.), диетолога (0,5 ст.), психолога (0,5 ст.). Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, вакцинолога, аллерголога, генетика, кардиолога, для взрослых (дополнительно) – гинеколога, репродуктолога. В стационаре 2 бокса для больных МВ (консультируют больных специалист по МВ, а также узкопрофильные специалисты).

Штат Центра муковисцидоза на 40 пациентов

Штатная единица	Детский Центр (ставки)	Взрослый Центр (ставки)
Специалист (руководитель)	0,5	0,5
Врач функциональной диагностики	0,25	0,25
Кинезитерапевт (врач ЛФК)	0,5	0,5
Диетолог	0,5	0,5
Психолог	0,5	0,5
Клинический фармаколог	0,25	0,25
Регистратор*	0,5	0,5
Медицинская сестра, в том числе процедурная*	1,0	1,5
Секретарь-архивариус*	0,5	0,5

Примечание: * Согласно Европейским рекомендациям (Standards of care for patients with cystic fibrosis: European consensus. Journal Cystic Fibrosis, 4 (2005), 7-26)

Для 200 больных и более:

Амбулаторный центр. Штат: по 2-3 ст. врача-педиатра или пульмонолога (одна ставка – руководитель Центра), врач функциональной диагностики – 1 ст., кинезитерапевт – 2 ст., диетолог – 2 ст., психолог – 2 ст., клинический фармаколог – 1 ст., медицинская сестра – 2 ст., регистратор – 1 ст. и секретарь – 1 ст. Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, вакцинолога, аллерголога, генетика, кардиолога и др. (0,25 ставки в зависимости от количества больных в Центре),

Стационар педиатрический – 3-4 бокса и более (консультирует больных специалист по МВ стационара или амбулаторного Центра).

Стационар терапевтический. На базе многопрофильного стационара организуются индивидуальные боксы/палаты (количество определяется потребностями региона) для больных МВ.

Штат: руководитель Центра – 0,5-1 ст. и врач-педиатр/терапевт – 0,5-1 ст.; врач функциональной диагностики – 0,25-0,5 ст., кинезитерапевт – 0,5-1 ст., диетолог – 0,5-1 ст., психолог – 0,5-1 ст., клинический фармаколог – 0,25-0,5 ст. (штат определяется количеством больных в Центре) медицинская сестра – 2-3 ст., регистратор – 1 ст. и секретарь – 1 ст. Должны быть организованы консультации гастроэнтеролога, ЛОР-врача, эндокринолога, аллерголога, трансплантолога, генетика, кардиолога, гинеколога, репродуктолога (0,25-0,5 ставки в зависимости от количества больных в центре).

В каждом Центре должна быть организована школа управления заболеванием для пациентов и их семей. Хронометраж рабочего времени специалистов Центра муковисцидоза представлен в Приложении 2.

9.3. Пути решения проблем, связанных с отсутствием Центра МВ

1. При отсутствии Центра МВ (количество больных от 15 до 39) должны быть назначены педиатр (терапевт) или пульмонолог, кинезитерапевт, гастроэнтеролог или диетолог, клинический фармаколог, медицинская (процедурная) сестра, осуществляющие помощь больным МВ, которые должны пройти специализированное обучение. Руководство организацией помощи больным МВ возлагается на педиатра (терапевта) или пульмонолога, с выделением дополнительно 0,25 ст. Врачи должны находиться на постоянной связи со специалистами ближайшего регионального или федерального Центра МВ (телефон, электронная почта, скайп). 1-2 раза в год пациенты должны посещать специализированный Центр муковисцидоза амбулаторно или в условиях дневного стационара для контроля состояния и назначений.
2. Каждый пациент должен быть информирован о необходимости ежедневного дренажа мокроты после ингаляции муколитиков методами кинезитерапии (включая применение дыхательных тренажеров и аппаратных методик), особенностях диеты и ферментной терапии, питьевого режима, приема соли для профилактики синдрома псевдо-Барттера.
3. Семьи больных должны быть проинформированы о сайтах с достоверной информацией и о горячих линиях.

Квалификация врача – специалиста по муковисцидозу

Кроме сертификата специалиста (педиатра, терапевта, пульмонолога) врачи Центра должны иметь возможность обучения на специализированных курсах и/или обучения на рабочем месте в федеральном лечебном учреждении с выдачей документа установленного образца и непрерывного образования по МВ, к которому относится ежегодное участие в национальных и международных конференциях, школах по муковисцидозу, пульмонологии, гастроэнтерологии. Чтобы оставаться на современном уровне знаний о лечении и диагностике МВ, врач по МВ должен не менее 50% рабочего времени посвящать вопросам МВ (лечение и организация помощи).

Роль общественных организаций

В РФ проблемами муковисцидоза занимаются следующие общественные организации специалистов:

- Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» (Общественная организация специалистов по муковисцидозу)
- Российское респираторное общество
- Союз педиатров России
- Российское общество медицинских генетиков.

Функции общественных организаций: образовательная деятельность, вопросы обучения, координация работы центров МВ, проведение конференций, конгрессов, школ, разработка консенсусов, клинических рекомендаций, методических рекомендаций.

9.4. Организация динамического наблюдения за больными муковисцидозом

В Центре МВ должно быть организовано амбулаторное динамическое наблюдение больного в виде активного диспансерного наблюдения по схеме [8, 11]:

- дети до 3-х мес – каждые 2 нед
- 3-6 мес – 1 раз в мес
- 6-12 мес – 1 раз в 2 мес
- после 12 мес – ежеквартально, при необходимости чаще.

Схема амбулаторного ведения больных муковисцидозом старше 1 года [9-11]

Вид обследования	Плановый визит (каждые 3 мес)	Каждые 6 мес	Ежегодно
Жалобы, анамнез	+		

Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+		
Клинический осмотр	+		
Спирометрия***	+		
Пульсоксиметрия	+		
ОАК	+		
Биохимический анализ крови***		+	
25(ОН)D ₃		+	
ОГТТ, суточное мониторирование гликемии***			+
Микробиологический анализ мокроты	+		
Копрология	+		
Эластаза-1 кала*			+
ЭКГ, Эхо-КГ			+
Бодиплетизмография***			+
УЗИ органов брюшной полости, доплерография			+
Рентгенография органов грудной клетки			+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям)			+
КТ пазух носа (с 5 лет)			+
Остеоденситометрия***			+
Консультация ЛОР-специалиста		+	
Консультация диетолога	+		
Консультация психолога	+		
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов	+		
Консультация гастроэнтеролога		+	
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению	+		
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год			+
Подписание информированного согласия и внесение данных больного в Национальный регистр			+

* Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. с сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ-10 – E.84.0)

** При наличии полисинусита и полипов носа – ежеквартально

*** В отдельных возрастных группах с учетом возраста особенности приведены в соответствующих главах Консенсуса

9.5. Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом [11]

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками ДН.
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 (полипотомиа, радикальная гайморотомиа, 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.

Организация внутривенной терапии в условиях дневного стационара или стационара на дому

Традиционно в России внутривенная терапия считалась стационарным делом, что вело к необходимости частых и длительных госпитализаций больных. Пребывание в больнице отягощается риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий. Кроме того, пребывание больного в стационаре значительно дороже, чем амбулаторное лечение.

Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер является практически безопасным, если соблюдаются основные условия: метод должен не применяться от случая к случаю, а стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером. Лечение больных муковисцидозом носит комплексный характер и включает в себя частые лечебные и профилактические курсы антибактериальной и муколитической терапии. При хронической грамотрицательной инфекции назначаемые антибактериальные препараты требуют внутривенного введения.

С 1996 г. под наблюдением сотрудников научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» и лаборатории муковисцидоза ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России проводится внутривенная антибактериальная терапия пациентам (2-3 курса по 2-3 недели в год) в домашних условиях с обязательной постановкой периферического венозного катетера или венозной порт-системы. Катетер устанавливается в условиях дневного стационара или выездной бригадой на дому. Этот режим в последние годы широко применяется во всех специализированных центрах муковисцидоза Европы и Северной Америки [12, 13].

Российским центром муковисцидоза проведен фармакоэкономический анализ оказания лечебно-реабилитационной помощи детям с МВ. Показано, что лечение в амбулаторных условиях (включая дневной стационар) и/или домашних условиях при явных психологических и медицинских преимуществах имеет и значительный экономический эффект [14]. Подготовка и проведение внутривенной антибактериальной терапии описаны в Разделе «Антибактериальная терапия».

9.6. Профилактика перекрестной инфекции [7, 8, 15]

Все центры МВ должны иметь ясную политику предупреждения и контроля инфекции; оснащение должно обеспечивать надлежащую изоляцию пациентов во избежание перекрестной инфекции. Во время пребывания в больнице пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом и не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки, рентгенологии, функциональной диагностики и др.

Прием пациентов с МВ в поликлинических условиях должен проводиться максимально обособленно от других групп. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением от 18.05.2010 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», рекомендациями European Cystic Fibrosis Society и описана в Разделе «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе».

9.7. Организация генетического консультирования [6]

Врачи-генетики медико-генетической консультации и врачи – лабораторные генетики молекулярно-генетической лаборатории играют важную роль в комплексной диагностике и ведении пациентов с МВ. После подтверждения диагноза муковисцидоза молекулярно-генетическими методами врач-генетик осуществляет медико-генетическое консультирование семьи больного ребенка: информирует о риске повторного рождения в семье ребенка с муковисцидозом, сообщает о современных способах преимплантационной и пренатальной диагностики и возможной профилактики муковисцидоза, консультирует взрослых родственников семьи в целях выявления носительства мутантного аллеля гена *CFTR*. Медико-генетическое консультирование проводится врачами-генетиками региональных медико-генетических консультаций или федеральных медицинских учреждений (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).

Литература

1. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus / E. Kerem, S. Conway, S. Elborn et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 7-26.
2. Döring G., Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus / G. Döring, N. Hoiby // *J. Cyst. Fibros.* – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 67-91.
3. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis / S. J. Mayell, A. Munck, J. V. Craig et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 71-78.
4. Travelling with cystic fibrosis: recommendations for patients and care team members / T. O. Hirche, J. Bradley, D. d'Alquen et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2010. – Vol. 9, № 6. – P. 385-99.
5. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches / R. M. Nobili, A. J. Duff, G. Ullrich et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10 (Suppl. 2). – S45-S52.
6. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre / S. Conway, I. M. Balfour-Lynn, K. De Rijcke et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S3-S22.
7. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines / A. R. Smyth, S. C. Bell, S. Bojcin et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S23-S42.
8. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis / M. Stern, D. P. Bertrand, E. Bignamini et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13 (Suppl. 1). – S43-S59.
9. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety / A. L. Quittner, J. Abbott, A. M. Georgiopoulos et al. // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 26-34.
10. Муковисцидоз / С. Н. Авдеев, Е. Л. Амелин, И. К. Ашерев и др.; под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. – 672 с.
11. Капранов Н. И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации // *Педиатрия.* – 2014. – № 4. – С. 6-11.
12. Loader L. Survey of home infusion care in England / L. Loader, O. Sewell, S. Gammie // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2000. – Vol. 57, № 8. – P. 763-766.
13. Poole S. M. Intravenous push medications in the home / S. M. Poole, A. Nowobiltsfti-Vasilios, F. Free // *J. Intraven. Nurs.* – 1999. – Vol. 22, № 4. – P. 209-215.
14. Опыт организации внутривенной антибактериальной терапии на дому у больных муковисцидозом / И. А. Осипова, Н. И. Капранов, В. А. Иванов и др. // *Педиатрия.* – 1997. – Прил. «Материалы симпозиума «Муковисцидоз-96». – С. 34-40.
15. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Н. И. Капранов и др. // *Педиатр.* – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 80-96.

10. Уровень убедительности доказательств целесообразности применения рекомендаций Консенсуса

Одним из принципов доказательной медицины (ДМ) является положение о том, что принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей. Рекомендации Консенсуса создавались с учетом критериев, применявшихся для оценки рекомендаций при муковисцидозе (1, <https://www.guideline.gov/summaries/summary/45307>), а также с учетом унифицированной шкалы оценки качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [1-6].

Характеристика доказательности рекомендаций

Характеристика рекомендаций	Доказательность
A	Доказательства убедительны: есть веские доказательства в пользу применения данного метода или Рекомендация представляется хорошо доказанной
B	В: относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение или В поддержку данной рекомендации существуют удовлетворительные доказательства
C	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств или В поддержку данной рекомендации нет удовлетворительных доказательств
D	Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации или Существуют удовлетворительные доказательства против использования данной рекомендации
I	В настоящее время данных недостаточно для оценки баланса преимуществ и недостатков рекомендации. Доказательств не хватает, или они низкого качества, или противоречивы. Баланс пользы и вреда не может быть определен

Также применяли уровень (качество) доказательств, если это было возможно:

Высокий. Имеющиеся данные включает в себя последовательные результаты хорошо разработанных, хорошо проведенных исследований в репрезентативных популяциях. Выводы вряд ли будут сильно зависеть от результатов будущих исследований.

Умеренный. Имеющиеся доказательства достаточны, чтобы определить влияние препарата (фактора) на состояние здоровья, но есть ограничивающие факторы: количество, размеры или качество отдельных исследований и др. При увеличении информации величина или направление наблюдаемого эффекта может измениться.

Низкий. Имеющиеся данные недостаточны для оценки влияния на состояние здоровья. Доказательства недостаточны по следующим причинам: ограниченное число или размер исследований; есть недостатки в дизайне исследования или методов; несоответствие выводов для отдельных исследований; отсутствие информации о важных результатах в отношении здоровья и т.д. Более подробная информация может позволить оценить воздействие на состояние здоровья.

Если в настоящее время критерии доказательности не представляется возможным применить к рекомендациям определенного раздела, то вносили информацию об их отсутствии с указанием причины.

Литература

1. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. chronic medications for maintenance of lung health / Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176, № 10. – P. 957–969.
2. Applying the GRADE methodology to SIGN guidelines: core principles [Electronic resource]. – URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/gradeprincipals.pdf>
3. Dawes M. Putting evidence into practice // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. d2072.
4. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document) [Electronic resource] / Howick J., Chalmers I., Glasziou P. et al. // Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. – URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Приложения

Приложение 1. Установление тяжести заболевания и инвалидность

Степень тяжести муковисцидоза рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения (см. Раздел «Классификация муковисцидоза»). Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 г. № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>) согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

При направлении на МСЭ рекомендуется обосновать установление или продление инвалидности на основании:

1. Клинических проявлений муковисцидоза (перечислить) и их прогрессирования (перечислить) в связи с первично-прогрессирующим характером заболевания, например стеатореи (нейтральный жир в копрологии и снижение эластазы кала) – отсутствия функции поджелудочной железы (врожденный кистоз и фиброз поджелудочной железы), прогрессирующего ухудшения функции печени за счет формирования фиброза печени, в перинатальный период например, непроходимости кишечника плода в 35 нед, стойкого и прогрессирующего нарушения функции бронхолегочной системы с неуклонным снижением объема функционирующей легочной ткани за счет постоянного формирования пневмофиброза (наличие бронхоэктазов, снижение ОФВ1 и т.д.).
2. Необходимости осуществления мер социальной защиты ребенка: необходимости постоянного пожизненного получения комплекса жизненно важных дорогостоящих медикаментов, являющихся заместительной и посиндромной терапией полиорганного поражения.
3. Необходимости ежедневного длительного по временным затратам контроля функции легких и терапии: длительного, до 2-3 часов в день, проведения ингаляционной терапии (указать количество ингаляций от 2 до 8 в день), кинезитерапии с применением дыхательных тренажеров (указать), подсчета калорийности пищи, содержания в ней жира и расчета Креона с помощью компьютерных программ или рутинных расчетов (до 30-40 мин в день).
4. Необходимости обучения на дому или в условиях сокращенной недели или с использованием дистанционных технологий (например, в связи с частыми обострениями и необходимостью проведения 3-6 раз в год курсов внутривенной терапии или сопутствующим сахарным диабетом).

Классификации основных категорий жизнедеятельности человека и степени выраженности ограничений этих категорий

1. К основным категориям жизнедеятельности человека относятся:

- а) способность к самообслуживанию;
- б) способность к самостоятельному передвижению;
- в) способность к ориентации;
- г) способность к общению;
- д) способность контролировать свое поведение;
- е) способность к обучению;
- ж) способность к трудовой деятельности.

2. Выделяются 3 степени выраженности ограничений каждой из основных категорий жизнедеятельности человека:

- а) способность к самообслуживанию – способность человека самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены: степень – способность к самообслуживанию при более длительном затрачивании времени, дробности его выполнения, сокращении объема

с использованием при необходимости вспомогательных технических средств:

- 1 степень – способность к самообслуживанию с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;
- 2 степень – неспособность к самообслуживанию, нуждаемость в постоянной посторонней помощи и уходе, полная зависимость от других лиц;

б) способность к самостоятельному передвижению – способность самостоятельно перемещаться в пространстве, сохранять равновесие тела при передвижении, в покое и при перемене положения тела, пользоваться общественным транспортом:

- 1 степень – способность к самостоятельному передвижению при более длительном затрачивании времени, дробности выполнения и сокращении расстояния с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;
- 2 степень – способность к самостоятельному передвижению с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;
- 3 степень – неспособность к самостоятельному передвижению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

в) способность к ориентации – способность к адекватному восприятию личности и окружающей обстановки, оценке ситуации, к определению времени и места нахождения:

- 1 степень – способность к ориентации только в привычной ситуации самостоятельно и (или) с помощью вспомогательных технических средств;
- 2 степень – способность к ориентации с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;
- 3 степень – неспособность к ориентации (дезориентация) и нуждаемость в постоянной помощи и (или) надзоре других лиц;

г) способность к общению – способность к установлению контактов между людьми путем восприятия, переработки, хранения, воспроизведения и передачи информации:

- 1 степень – способность к общению со снижением темпа и объема получения и передачи информации, использование при необходимости вспомогательных технических средств помощи, при изолированном поражении органа слуха – способность к общению с использованием невербальных способов общения и услуг по сурдопереводу;
- 2 степень – способность к общению при регулярной частичной помощи других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;
- 3 степень – неспособность к общению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

д) способность контролировать свое поведение – способность к осознанию себя и адекватному поведению с учетом социально-правовых и морально-этических норм:

- 1 степень – периодически возникающее ограничение способности контролировать свое поведение в сложных жизненных ситуациях и (или) постоянное затруднение выполнения ролевых функций, затрагивающих отдельные сферы жизни, с возможностью частичной самокоррекции;
- 2 степень – постоянное снижение критики к своему поведению и окружающей обстановке с возможностью частичной коррекции только при регулярной помощи других лиц;
- 3 степень – неспособность контролировать свое поведение, невозможность его коррекции, нуждаемость в постоянной помощи (надзоре) других лиц;

е) способность к обучению – способность к целенаправленному процессу организации деятельности по овладению знаниями, умениями, навыками и компетенцией, приобретению опыта деятельности (в том числе профессионального, социального, культурного, бытового характера), развитию способностей, приобретению опыта применения знаний в повседневной жизни и формированию мотивации получения образования в течение всей жизни:

- 1 степень – способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, с созданием специальных условий (при необходимости) для получения образования обучающимися с ограниченными возможностями здоровья, в том числе обучение с применением (при необходимости) специальных технических средств обучения, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;

2 степень – способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, с созданием специальных условий для получения образования только по адаптированным образовательным программам, при необходимости – обучению на дому и (или) с использованием дистанционных образовательных технологий с применением (при необходимости) специальных технических средств обучения, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;

3 степень – способность к обучению только элементарным навыкам и умениям (профессиональным, социальным, культурным, бытовым), в том числе правилам выполнения только элементарных целенаправленных действий в привычной бытовой сфере, или ограниченные возможности способности к такому обучению в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма, определяемые с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;

ж) способность к трудовой деятельности – способность осуществлять трудовую деятельность в соответствии с требованиями к содержанию, объему, качеству и условиям выполнения работы:

1 степень – способность к выполнению трудовой деятельности в обычных условиях труда при снижении квалификации, тяжести, напряженности и (или) уменьшении объема работы, неспособность продолжать работу по основной профессии (должности, специальности) при сохранении возможности в обычных условиях труда выполнять трудовую деятельность более низкой квалификации;

2 степень – способность к выполнению трудовой деятельности в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических средств;

3 степень – способность к выполнению элементарной трудовой деятельности со значительной помощью других лиц или невозможность (противопоказанность) ее осуществления в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма.

Степень ограничения основных категорий жизнедеятельности человека определяется исходя из оценки их отклонения от нормы, соответствующей определенному периоду (возрасту) биологического развития человека.

Критерий для установления инвалидности

Критерием для установления инвалидности является нарушение здоровья со II и более выраженной степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению II или III степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности человека или I степени выраженности двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты.

Критерии для установления групп инвалидности

Критерии для установления групп инвалидности применяются после установления гражданину инвалидности в соответствии с критерием установления инвалидности, предусмотренным пунктом 8 настоящих классификаций и критериев.

Критерием для установления **первой группы инвалидности** является нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 90 до 100 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Критерием для установления **второй группы инвалидности** является нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 70 до 80 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Критерием для установления **третьей группы инвалидности** является нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 60 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Категория **«ребенок-инвалид»** устанавливается при наличии у ребенка II, III либо IV степени выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 100 процентов), обусловленных заболеваниями, последствиями травм и дефектами.

УТВЕРЖДЕНЫ
приказом Министерства труда и
социальной защиты
Российской Федерации
от «14» *декабря* 20 *15* г. № *1024н*

МИНИСТЕРСТВО ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИКАЗ № 1024н

Москва, 17 декабря 2015 г.

О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы

В соответствии с подпунктом 5.2.105 Положения о Министерстве труда и социальной защиты Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 610 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3528; 2013, № 22, ст. 2809; № 36, ст. 4578; № 37, ст. 4703; № 45, ст. 5822; № 46, ст. 5952; 2014, № 21, ст. 2710; № 26, ст. 3577; № 29, ст. 4160; № 32, ст. 4499; № 36, ст. 4868; 2015, № 2, ст. 491; № 6, ст. 963; № 16, ст. 2384), приказываю:

1. Утвердить прилагаемые классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы.
2. Признать утратившим силу приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29 сентября 2014 г. № 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 ноября 2014 г., регистрационный № 34792).

Министр М.А. Топилин

Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы

I. Общие положения

1. Классификации, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, определяют основные виды стойких расстройств функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, и степени их выраженности, а также основные категории жизнедеятельности человека и степени выраженности ограничений этих категорий.
2. Критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, определяют основания установления групп инвалидности (категории «ребенок-инвалид»).

II. Классификации основных видов стойких расстройств функций организма человека и степени их выраженности

3. К основным видам стойких расстройств функций организма человека относятся:
 - нарушения психических функций (сознания, ориентации, интеллекта, личностных особенностей, волевых и побудительных функций, внимания, памяти, психомоторных функций, эмоций, восприятия, мышления, познавательных функций высокого уровня, умственных функций речи, последовательных сложных движений);
 - нарушения языковых и речевых функций (устной (ринолалия, дизартрия, заикание, алалия,

афазия); письменной (дисграфия, дислексия), вербальной и невербальной речи; нарушение голосообразования);

- нарушения сенсорных функций (зрения; слуха; обоняния; осязания; тактильной, болевой, температурной, вибрационной и других видов чувствительности; вестибулярной функции; боль);
 - нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций (движения головы, туловища, конечностей, в том числе костей, суставов, мышц; статики, координации движений);
 - нарушения функций сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма, системы крови и иммунной системы, мочевыделительной функции, функции кожи и связанных с ней систем;
 - нарушения, обусловленные физическим внешним уродством (деформации лица, головы, туловища, конечностей, приводящие к внешнему уродству; аномальные отверстия пищеварительного, мочевыделительного, дыхательного трактов; нарушение размеров тела).
4. Степень выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, оценивается в процентах и устанавливается в диапазоне от 10 до 100, с шагом в 10 процентов.

Выделяются 4 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека:

I степень – стойкие незначительные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 10 до 30 процентов;

II степень – стойкие умеренные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 40 до 60 процентов;

III степень – стойкие выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 70 до 80 процентов;

IV степень – стойкие значительно выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 90 до 100 процентов.

Степень выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, устанавливается в соответствии с количественной системой оценки, предусмотренной приложением к настоящим классификациям и критериям.

Если приложением к настоящим классификациям и критериям не предусмотрена количественная оценка степени выраженности стойких нарушений той или иной функции организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, имеющимися у освидетельствуемого лица, то степень выраженности стойких нарушений функций организма человека в процентном выражении устанавливается федеральным государственным учреждением медико-социальной экспертизы в соответствии с абзацами третьим–шестым настоящего пункта исходя из клинико-функциональной характеристики заболеваний, последствий травм или дефектов, обусловивших вышеуказанные нарушения, характера и тяжести осложнений, стадии, течения и прогноза патологического процесса.

При наличии нескольких стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, отдельно оценивается и устанавливается степень выраженности каждого из таких нарушений в процентах. Сначала устанавливается максимально выраженное в процентах нарушение той или иной функции организма человека, после чего определяется наличие (отсутствие) влияния всех других имеющихся стойких нарушений функций организма человека на максимально выраженное нарушение функции организма человека. При наличии указанного влияния суммарная оценка степени нарушения функции организма человека в процентном выражении может быть выше максимально выраженного нарушения функций организма, но не более чем на 10 процентов.

III. Классификации основных категорий жизнедеятельности человека и степени выраженности ограничений этих категорий

5. К основным категориям жизнедеятельности человека относятся:

- а) способность к самообслуживанию;
- б) способность к самостоятельному передвижению;
- в) способность к ориентации;
- г) способность к общению;
- д) способность контролировать свое поведение;
- е) способность к обучению;
- ж) способность к трудовой деятельности.

6. Выделяются 3 степени выраженности ограничений каждой из основных категорий жизнедеятельности человека:

а) способность к самообслуживанию – способность человека самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены:

1 степень – способность к самообслуживанию при более длительном затрачивании времени, дробности его выполнения, сокращении объема с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

2 степень – способность к самообслуживанию с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3 степень – неспособность к самообслуживанию, нуждаемость в постоянной посторонней помощи и уходе, полная зависимость от других лиц;

б) способность к самостоятельному передвижению – способность самостоятельно перемещаться в пространстве, сохранять равновесие тела при передвижении, в покое и при перемене положения тела, пользоваться общественным транспортом:

1 степень – способность к самостоятельному передвижению при более длительном затрачивании времени, дробности выполнения и сокращении расстояния с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

2 степень – способность к самостоятельному передвижению с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3 степень – неспособность к самостоятельному передвижению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

в) способность к ориентации – способность к адекватному восприятию личности и окружающей обстановки, оценке ситуации, к определению времени и места нахождения:

1 степень – способность к ориентации только в привычной ситуации самостоятельно и (или) с помощью вспомогательных технических средств;

2 степень – способность к ориентации с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3 степень – неспособность к ориентации (дезориентация) и нуждаемость в постоянной помощи и (или) надзоре других лиц;

г) способность к общению – способность к установлению контактов между людьми путем восприятия, переработки, хранения, воспроизведения и передачи информации:

1 степень – способность к общению со снижением темпа и объема получения и передачи информации, использование при необходимости вспомогательных технических средств помощи, при изолированном поражении органа слуха – способность к общению с использованием невербальных способов общения и услуг по сурдопереводу;

2 степень – способность к общению при регулярной частичной помощи других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3 степень – неспособность к общению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

д) способность контролировать свое поведение – способность к осознанию себя и адекватному поведению с учетом социально-правовых и морально-этических норм:

- 1 степень – периодически возникающее ограничение способности контролировать свое поведение в сложных жизненных ситуациях и (или) постоянное затруднение выполнения ролевых функций, затрагивающих отдельные сферы жизни, с возможностью частичной самокоррекции;
 - 2 степень – постоянное снижение критики к своему поведению и окружающей обстановке с возможностью частичной коррекции только при регулярной помощи других лиц;
 - 3 степень – неспособность контролировать свое поведение, невозможность его коррекции, нуждаемость в постоянной помощи (надзоре) других лиц;
- е) способность к обучению – способность к целенаправленному процессу организации деятельности по овладению знаниями, умениями, навыками и компетенцией, приобретению опыта деятельности (в том числе профессионального, социального, культурного, бытового характера), развитию способностей, приобретению опыта применения знаний в повседневной жизни и формированию мотивации получения образования в течение всей жизни:

- 1 степень – способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, с созданием специальных условий (при необходимости) для получения образования обучающимися с ограниченными возможностями здоровья, в том числе обучению с применением (при необходимости) специальных технических средств обучения, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;
- 2 степень – способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, с созданием специальных условий для получения образования только по адаптированным образовательным программам, при необходимости обучение на дому и (или) с использованием дистанционных образовательных технологий с применением (при необходимости) специальных технических средств обучения, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;
- 3 степень – способность к обучению только элементарным навыкам и умениям (профессиональным, социальным, культурным, бытовым), в том числе правилам выполнения только элементарных целенаправленных действий в привычной бытовой сфере или ограниченные возможности к такому обучению в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма, определяемые с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;

ж) способность к трудовой деятельности – способность осуществлять трудовую деятельность в соответствии с требованиями к содержанию, объему, качеству и условиям выполнения работы:

- 1 степень – способность к выполнению трудовой деятельности в обычных условиях труда при снижении квалификации, тяжести, напряженности и (или) уменьшении объема работы, неспособность продолжать работу по основной профессии (должности, специальности) при сохранении возможности в обычных условиях труда выполнять трудовую деятельность более низкой квалификации;
- 2 степень – способность к выполнению трудовой деятельности в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических средств;
- 3 степень – способность к выполнению элементарной трудовой деятельности со значительной помощью других лиц или невозможность (противопоказанность) ее осуществления в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма.

7. Степень ограничения основных категорий жизнедеятельности человека определяется исходя из оценки их отклонения от нормы, соответствующей определенному периоду (возрасту) биологического развития человека.

IV. Критерий для установления инвалидности

8. Критерием для установления инвалидности является нарушение здоровья со II и более выраженной степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40

до 100 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению 2 или 3 степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности человека или 1 степени выраженности двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты.

V. Критерии для установления групп инвалидности

- 9. Критерии для установления групп инвалидности применяются после установления гражданину инвалидности в соответствии с критерием установления инвалидности, предусмотренным пунктом 8 настоящих классификаций и критериев.
- 10. Критерием для установления первой группы инвалидности является нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 90 до 100 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.
- 11. Критерием для установления второй группы инвалидности является нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 70 до 80 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.
- 12. Критерием для установления третьей группы инвалидности является нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 60 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.
- 13. Категория «ребенок-инвалид» устанавливается при наличии у ребенка II, III либо IV степени выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 100 процентов), обусловленных заболеваниями, последствиями травм и дефектами.

Приложение к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты

Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)

Сокращения слов, используемые в настоящем документе:

- ДН – дыхательная недостаточность;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ЛСН – легочно-сердечная недостаточность;
- МВТ – микобактерии туберкулеза;
- МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра;
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;
- ФК – функциональный класс

1.1.6			Кистозный фиброз с легочными проявлениями (муковисцидоз)	E84.0		%
1.1.6.1					Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания легкой степени с хронической дыхательной недостаточностью 0-1 степени	10-20
1.1.6.2					Умеренная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания среднетяжелой степени с хронической дыхательной недостаточностью 2 степени	40-50

1.1.6.3				Выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания тяжелой степени, с осложнениями и комбинированным поражением других органов с хронической дыхательной недостаточностью 2-3 степени, хронической легочно-сердечной недостаточностью ПА стадии	70-80
1.1.6.4				Значительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания тяжелой степени с хронической дыхательной недостаточностью 3 степени, хронической легочно-сердечной недостаточностью ПБ или ПС стадии, в том числе осложнениями и комбинированным поражением других органов и систем организма	90-100
3.10			Кистозный фиброз с другими проявлениями (с комбинированными проявлениями) (муковисцидоз)	E84.8	
<p><i>Примечание к подпункту 3.10</i> Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций и систем организма человека, обусловленных муковисцидозом с комбинированными проявлениями, основывается преимущественно на оценке: фазы и активности процесса (фаза ремиссии (малая активность, средняя активность), особенность течения муковисцидоза в разные возрастные периоды, фаза обострения: бронхит, пневмония); мутации; наличия осложнений (ателектазы, пневмопаторакс, «легочное сердце» (формирующееся, сформированное компенсированное, декомпенсация); кровохарканье, кровотечение легочное, кровотечение желудочное, гайморит, отечный синдром, цирроз печени, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии, гиперреактивность бронхов, сахарный диабет); клинического прогноза, исхода и реабилитационного потенциала.</p>					
3.10.1				Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной и пищеварительной систем, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания легкой степени в виде хронической дыхательной недостаточности 0-1 степени, недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) 1 степени с учетом возраста и/или легкие осложнения и комбинированное поражение других органов и систем организма с незначительно выраженной степенью нарушения их функции (незначительные нарушения функции эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ: мутации 1-3 класса (тяжелые) / мутации 4 и 5 класса (мягкие); мутации 1-3 класса (тяжелые) / не установлены (при эластазе кала более 200 мкг /г), с частотой обострений 1 раз в год, без признаков хронической гипоксии, отсутствием клинических проявлений в период ремиссии (без панкреатической недостаточности, острого и хронического панкреатита, ОФВ1 89-90%, сатурация более 95%, без признаков «легочного сердца», высокой толерантностью к физической нагрузке, с центильным интервалом показателя массы тела -4 (у детей до 2-летнего возраста), старше 2 лет – от -1 < Z > 1, ИМТ у детей старшего возраста и подростков – 18,5-24,9). Микробиологическая картина: роста значимой флоры нет. Рентгенологическая картина, КТ органов грудной полости: без изменений / возможны минимальные признаки гиперинфляции легких, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, корни не расширены	10-20

3.10.2				Умеренно выраженная степень нарушения функции дыхательной и пищеварительной систем, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания – мутации 1-3 класса (тяжелые) / мутации 4 и 5 класса (мягкие); мутации 1-3 класса (тяжелые) / не установлены (при эластазе кала более 200 мкг /г), с частотой обострений 2-3 раза в год (затяжное течение обострения – до 1 мес) с признаками хронической гипоксии ДН 1 степени с формированием «барабанных палочек», «часовых стекол», клиническими проявлениями в виде кашля с трудно отделяемой мокротой, одышки при умеренной физической нагрузке, повышения температуры тела до фебрильных цифр, отсутствия прибавки веса в течение последних 3 месяцев, с признаками панкреатической недостаточности на панкреатических ферментах (доза панкреатина до 10 000/кг/сут по липазе, фекальная эластаза от 100 до 200 мкг/г), болями в животе, снижением толерантности к физической нагрузке, ОФВ1 > 80%, сатурация 93-94%, при формирующемся «легочном сердце», с хроническим бронхолегочными осложнениями в виде кровотечения и кровохарканья в анамнезе более 2 лет, с хроническим полисинуситом, мекониевым илеусом или СДИО с кишечной непроходимостью в анамнезе или СДИО без признаков кишечной непроходимости, ЖКБ, ХЖП без болевого синдрома, с фиброзом печени, жировым гепатозом печени, циррозом печени в стадии компенсации, с нарушением углеводного обмена (при проведении СТТГ или суточном мониторинге гликемии), с нарушением физического развития – центильным интервалом показателя массы тела -3 (у детей до 2-летнего возраста), старше 2 лет от -2 < Z > -1, ИМТ у детей старшего возраста и подростков 18,5-18,0. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе. Микробиологическая картина: высев грамположительной и грамотрицательной флоры в диагностически значимых титрах, рост MSSA, первый высев синегнойной палочки, рецидивирующая интермиттирующая синегнойная инфекция. Рентгенологическая картина, КТ органов грудной полости: Повышенная прозрачность легочных полей, распространенные интерстициальные изменения с обеих сторон, крупно-, мелкоочаговое изменение рисунка; расширение корней легких, признаки фиброза; цилиндрические бронхоэктазы, плевральные изменения. Признаки легочной гипертензии – уменьшение КТИ.	40-50
--------	--	--	--	--	-------

3.10.3				<p>Выраженная степень нарушения функции дыхательной и пищеварительной систем, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания тяжелой степени в виде – мутации 1-3 класса (тяжелые) / мутации 1-3 или 6 класса, обострений затяжного характера более 4-6 раз в год, десатурация – ДН 2 степени с выраженным снижением толерантности к физическим нагрузкам, неэффективности лечения – эластаза кала менее 100 мкг /г на фоне приема панкреатических ферментов в дозе более 10 000 кг/сут по липазе, с формированием «барабанных палочек», «часовых стекол», клиническими проявлениями в виде выраженного синдрома эндогенной интоксикации, с постоянной локальной бронхолегочной симптоматикой, влажными хрипами в легких и ослабленным дыханием, сформированным «легочным сердцем», прогрессирующей дыхательной недостаточностью, потребностью в кислороде во время обострений, снижением массы тела более 10% за 3 мес выраженным снижением толерантности к физической нагрузке, 50% < ОФВ1 < 80%, сатурацией 90-92%, с хроническими бронхолегочными осложнениями в виде пневмо-плевроторакса в анамнезе более 1 года, легочным кровотечением в анамнезе более года, кровохарканьем АБЛА, с хроническим полипозным синуситом, рецидивирующими полипами, мекониевым илеусом, разрешенным консервативно, состояние после оперативного лечения (более 1 года, но менее 2 лет), мекониевого илеуса или СДИО с кишечной непроходимостью в анамнезе, синдром короткой кишки, СДИО с частичной кишечной непроходимостью, ЖКБ, ХЖП с болевым синдромом, ХЖП с наличием полипов, а также очаговое (до 5 мм) или диффузное (5-25 мм) уплотнение стенок желчного пузыря, цирроз печени в субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях (Ch-B, C) при высоком риске пищеводно-желудочных кровотечений или кровотечений в анамнезе, состояние после оперативного лечения, дистальный спленоренальный анастомоз и спленэктомия, острый и хронический панкреатит с высокой активностью, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Нарушения физического развития – с центильным интервалом показателя массы тела -2 (у детей до 2-летнего возраста), старше 2 лет от -2 > по Z-критерию для ИМТ у детей старшего возраста и подростков 17,5-17,0, зондовое питание, гипералиментация; синдром псевдо-Барттера, потребовавший назначения солевых растворов и калийсберегающих диуретиков в амбулаторных условиях; состояние после перенесенного синдрома псевдо-Барттера, потребовавшего после госпитализации длительной консервативной терапии в связи с электролитными нарушениями хронический метаболический алкалоз, субкомпенсация.</p> <p>Микробиологическая картина: хроническая синегнойная инфекция, рост MRSA, рост NTMB, высев <i>B. cereacia</i>; <i>Aspergillus</i> spp.</p> <p>Рентгенологическая картина, КТ органов грудной полости: ателектазы, субателектазы, пневмофиброз, пневмосклероз, бронхоэктазы мешотчатые, картина «сотого легкого», «капельное» сердце, пневмоторакс, перенесенный ранее.</p>	70-80
--------	--	--	--	---	-------

3.10.4					<p>Значительно выраженная степень нарушения функции дыхательной и пищеварительной систем, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания тяжелой степени в виде – мутации 1-3 класса (тяжелые) / мутации 1-3 или 6 класса, обострениями носят непрерывно-рецидивирующий характер с кратковременными ремиссиями, с выраженными «барабанными палочками», «часовыми стеклами»; дыхательная недостаточность декомпенсированная, кислородозависимость (гипоксия/гиперкапния), нарастание признаков легочно-сердечной недостаточности, ЛГ декомпенсированная; прогрессирующее снижение массы тела (более 10%/мес), – центильный интервал показателя массы тела -1 (у детей до 2-летнего возраста), старше 2 лет от -2 > по Z-критерию, продолжающаяся потеря массы тела в сочетании или без с гипоальбуминурией, ИМТ у детей старшего возраста и подростков <17,0, питание через гастростому, тяжелые дефицитные состояния, эластаза кала менее 100 мкг/г на фоне приема панкреатических ферментов в дозе более 15 000 кг/сут по липазе, ОФВ1 < 50%, сатурация менее 90%; ЖКБ с болевым синдромом и увеличением конкрементов в размерах, ХЖП с болевым синдромом с ростом полипов и увеличением уплотнения ЖП; цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом, требующий хирургической коррекции при кровотечениях и для декомпрессии портальной системы при асците, асцит, пищеводно-желудочные кровотечения; состояние после дистального спленоренального анастомоза и/или спленэктомии; показания к трансплантации; состояние после трансплантации печени; печеночная энцефалопатия; острый и хронический панкреатит, потребовавшие инфузионную терапию; сахарный диабет с осложнениями; хронический синусит полипозный; снижение слуха; состояние (до 1 года) после оперативного лечения мекониевого илеуса или СДИО с кишечной непроходимостью; носитель илеостомы; рецидивирующий синдром псевдо-Барттера (в течение года после последнего эпизода), с госпитализациями в ОРИТ для инфузионной терапии (выраженные электролитные нарушения), хронический метаболический алкалоз с частыми декомпенсациями. Микробиологическая картина: полирезистентная синегнойная палочка, полирезистентная грамотрицательная флора (мальтофилия, ахромобактер). Полирезистентная MRSA.</p> <p><i>B. cereacia</i> complex, <i>Aspergillus</i> spp., рост NTMB</p> <p>Рентгенологическая картина, КТ органов грудной полости: большие двухстороннее распространенные поражения легких: пневмофиброз, пневмосклероз, распространенные бронхоэктазы мешотчатые, картина «сотого легкого», «капельное сердце», рецидивирующие пневмотораксы.</p>	90-100
--------	--	--	--	--	---	--------

Приложение 2
(к Разделу «Организация медицинской помощи больным МВ. Центр муковисцидоза»)

Хронометраж рабочего времени (проведен и подготовлен сотрудниками научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ»)

Прием первичного пациента по скринингу

Вид деятельности	Минимальное время, минуты	Время МЕ, минуты	Максимальное время, минуты
Первичный пациент с неподтвержденным диагнозом МВ			
Заведение амбулаторной карты	4	5	6
Опрос родителей. Сбор анамнеза	5	7	10
Дезинфекция рук, фонендоскопа, пульсоксиметра	2	2	2
Осмотр ребенка	10	12	15
Взвешивание, измерение роста. Оценка физического развития	5	5	5
Пульсоксиметрия	2	3	4
Проведение потовой пробы	20	25	30
Трактовка результатов потовой пробы Ответы на вопросы Проведение беседы о необходимости повторного скрининга через год Беседа о возможных проявлениях муковисцидоза, при появлении которых необходимо проведение повторной потовой пробы ранее достижения 1 года	5	7	10
Оформление заключения	10	12	15
ИТОГО	63	78	97
Дополнение – в случае проведения при необходимости потовой пробы на аппарате «Макродакт» время пробы и обработки аппарата удлинняется на 15 минут			
Первичный пациент с сомнительными результатами потовой пробы (дополнительно к базовым затратам времени)			
Беседа с родителями: - о необходимости дальнейшего обследования - о заболевании МВ и вариантах его течения - о возможностях диагностики - планировании семьи - предварительные рекомендации	10	12	15
Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	5	7	10
Получение и трактовка результатов анализов и обследований	3	4	5
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию. Подбор терапии в случае выявления сопутствующих состояний	10	12	15
ИТОГО	28	35	45

Первичный пациент с подтвержденным диагнозом МВ (дополнительно к базовым затратам времени)			
Беседа с родителями: - о необходимости дальнейшего обследования - о заболевании МВ и вариантах его течения - о возможностях диагностики - об алгоритме молекулярно-генетической диагностики - о планировании семьи - рекомендации по питьевому режиму, потреблению соли, по кормлению и введению прикорма, особенности диеты - о необходимости соблюдения санитарно-эпидемиологических норм пациентов с муковисцидозом дома и в Центре - о необходимости раннего начала профилактической терапии - обучение подбору доз ферментозаместительной терапии - о кинезитерапии - об особенностях антибактериальной терапии и течения ОРЗ - ознакомление с планом наблюдения и обследования в Центре муковисцидоза - беседа о вакцинации - о прохождении МСЭ - механизм получения бесплатных жизненно необходимых препаратов	40	50	60
Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	5	6	7
Взятие мазка с задней стенки глотки для микробиологического исследования	5	6	7
Печать и трактовка результатов анализов и обследований	4	4	4
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию. Подбор терапии в случае выявления сопутствующих состояний	20	25	30
Беседа с родителями, обсуждение окончательных рекомендаций, по выписке по результатам обследований (обсуждение, причины изменений, возможность коррекции, возможные перспективы), коррекция базисной терапии	10	15	20
Обучение приемам кинезитерапии, демонстрация дыхательных тренажеров	10	15	20
Обучение ингаляционной технике, правилам обработки небулайзера в домашних условиях	10	10	10
Внесение данных о первичных больных в реестр больных муковисцидозом региона, Российский и Европейский регистры	10	10	10
ИТОГО	114	141	168

ИТОГО: Первичный ребенок по скринингу с проведением потовой пробы с первой попытки и неподтвержденным диагнозом МВ, отсутствием необходимости дополнительного обследования – минимум 63 минуты (при отсутствии технических сложностей). Первичный ребенок по скринингу с проведением потовой пробы с первой попытки, подтвержденным диагнозом МВ – минимум 177 минут (при отсутствии технических сложностей).

Технические сложности, возникающие в процессе осмотра ребенка, проведения потовой пробы и пульсоксиметрии, разъяснения родителям результатов обследования и рекомендаций, могут значительно увеличивать время приема.

Между приемами пациентов требуются проветривание кабинетов, обработка кушеток, горизонтальных поверхностей, дверных ручек и т.д. дезинфицирующими растворами – занимает не менее 5 минут. Ребенок с муковисцидозом наблюдается 1 раз в 3 месяца, по показаниям – чаще. Ребенок с муковисцидозом на первом году жизни наблюдается в Центре муковисцидоза ежемесячно (минимум 10-12 приемов в год), по показаниям – чаще.

Вид деятельности	Минимальное время, минуты	Время МЕ, минуты	Максимальное время, минуты
Заведение амбулаторной карты (возможно, заведение амбулаторной карты можно убрать, скорее всего в КДЦ есть регистраторы)	5	5	6
Опрос родителей, жалобы, динамика	5	7	10
Дезинфекция рук, фонендоскопа, пульсоксиметра	2	2	2
Взвешивание, измерение роста	5	7	9
Оценка физического развития			
Осмотр ребенка	10	12	15
Пульсоксиметрия	2	3	4
Беседа с родителями: - о заболевании МВ и вариантах его течения - о результатах молекулярно-генетической диагностики - о планировании семьи - о рекомендациях по питьевому режиму, потреблению соли, кормлению и введению прикорма, особенности диеты - о необходимости соблюдения санитарно-эпидемиологических норм пациентов с муковисцидозом дома и в центре - о необходимости регулярного проведения профилактической терапии - коррекция ингаляционной терапии - расчет дозы, коррекция дозы ферментной заместительной терапии - о необходимости ежедневной кинезитерапии, контроль техники и схемы ингаляционной терапии - об особенностях антибактериальной терапии и течения ОРЗ - ознакомление с планом наблюдения и обследования в Центре муковисцидоза - беседа о вакцинации Печать направлений на обследования, запись на инструментальные обследования	10	15	20
Трактовка результатов анализов и обследований. Подбор и коррекция терапии	10	12	15
Формирование выписки, окончательные рекомендации по дальнейшему наблюдению и обследованию	10	12	15
Беседа с родителями и ребенком, обсуждение окончательных рекомендаций по выписке по результатам обследований (обсуждение, причины изменений, возможность коррекции, возможные перспективы), коррекция базисной терапии. Ответы на вопросы родителей. Ответы на вопросы ребенка	10	15	20
ИТОГО	69	90	116
Проведение ФВД всем детям старше 5 лет			
Дополнительно к осмотру детей в возрасте старше 5 лет проведение ФВД – обработка рук, обработка аппарата, обучение дыхательному маневру, повторение маневра трижды, повтор маневра при незасчитанной попытке, печать результатов, трактовка результатов. Ответы на вопросы родителей и ребенка	25	30	35

Годовой эпикриз (дополнительно к плановому приему ребенка)			
Написание годового эпикриза Анализ течения заболевания в течение года Анализ динамики веса и роста в течение года Анализ данных лабораторных исследований в течение года (ОАК, ОАМ, копрологии, ИГ и т.д.) Анализ результатов обследования в течение года, сравнение с предыдущими показателями (УГИ, КТ, доплерография, ЭКГ, Эхо-КГ и т.д.) Анализ динамики ФВД Анализ динамики микробиологического обследования Коррекция программы наблюдения Коррекция базисной терапии	60	70	80
ИТОГО, годовой прием	155	190	231
ИТОГО, годовой прием – дети младше 5 лет без ФВД	130	160	196
Эпикриз для МСЭ (дополнительно к плановому приему ребенка)			
Написание заключения для МСЭ в соответствии с требованиями приказа № 1024 от 17.12.2015 года Министерства труда и социальной защиты РФ. Сопоставление показателей: ДНК-диагностики, уровня панкреатической эластазы, оценка поражения бронхолегочной системы, степени ДН, сатурации, показателей микробиологического обследования, нутритивного статуса, расчет ИМТ, центильных интервалов, показателей КТ органов грудной клетки или рентгенографии органов грудной клетки, наличие осложнений муковисцидоза (цирроз, признаки портальной гипертензии, гиперспленизм, ЖКБ, СДИО, эпизоды кровохарканья, пневмотораксы, полипоз носа, оперативные вмешательства, наличие сахарного диабета, остеопороза и т.д. – с требованиями и критериями классификации, используемой при осуществлении МСЭ	60	70	80
ИТОГО: прием для прохождения МСЭ	155	190	231
ИТОГО: прием для прохождения МСЭ – дети младше 5 лет без ФВД	130	160	196
Дополнительные затраты времени врача ежемесячно			
Оформление справок, направлений, заключений на одного больного	20	25	30
Участие в конференциях, написание статей, подготовка и участие в школе муковисцидоза для родителей, консультации по скайпу, электронной почте, по телефону	120	140	180
Участие в консилиумах 1 раз в 2 недели по 2 часа	240	240	240
ИТОГО	380	405	450
Дополнительные затраты времени в день – консультации больных в стационаре 60-90 мин			

Протокол заседания экспертного совета по принятию Консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

Дата заседания – 8-9 декабря 2016 года

Присутствовали или передали свой голос одному из экспертов (заявление о передаче голоса):

Амелина Елена Львовна, Ашерова Ирина Карловна, Аветисян Лусине Ремуальдовна, Баранова Ирина Александровна, Боровик Татьяна Эдуардовна, Воронкова Анна Юрьевна, Галицкая Марина Геннадьевна, Гембицкая Татьяна Евгеньевна, Гинтер Евгений Константинович, Головинский Сергей Владимирович, Готье Сергей Владимирович, Жилкин Илья Владимирович, Зинченко Рена Абульфазовна, Иващенко Татьяна Эдуардовна, Ильенкова Наталья Анатольевна, Капранов Николай Иванович, Каримова Ирина Петровна, Каширская Наталия Юрьевна, Кондратьева Елена Ивановна, Костылева Мария Николаевна, Красовский Станислав Александрович, Крылова Наталья Анатольевна, Куцев Сергей Иванович, Мерзлова Нина Борисовна, Назаренко Людмила Павловна, Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, Николова Виктория Сергеевна, Одиноква Ольга Николаевна, Орлов Александр Владимирович, Павлов Александр Евгеньевич, Поляков Александр Владимирович, Петрова Ника Валентиновна, Постников Сергей Сергеевич, Протасова Татьяна Александровна, Рославцева Елена Александровна, Сергиенко Диана Фикретовна, Симонова Ольга Игоревна, Таточенко Владимир Кириллович, Чернуха Марина Юрьевна, Чучалин Александр Григорьевич, Шагинян Игорь Андроникович, Шабалова Лидия Абрамовна, Шерман Виктория Давидовна, Цирульникова Ольга Мартеновна.

Примечание: Готье Сергей Владимирович, Головинский Сергей Владимирович, Жилкин Илья Владимирович, Цирульникова Ольга Мартеновна голосовали только по разделу «Трансплантология».

В голосовании не принимали участия Волков Игорь Константинович, Неретина Алла Федоровна.

Слушали:

1. Кондратьеву Е.И. с сообщением по разделу «Классификация муковисцидоза». По заслушанному докладу выступили: Шерман В.Д. – с пояснениями о неопределенном диагнозе и *CFTR*-связанных нарушениях, Амелина Е.Л. – по критериям диагностики муковисцидоза, Красовский С.А. – о неопределенном диагнозе, о *CFTR*-связанных нарушениях, о классификации дыхательной недостаточности, Орлов А.В. – о классификации дыхательной недостаточности, Красовский С.А. – о примерах формулировки диагноза. Решением участников Консенсуса в данные разделы внесены поправки. Симонова О.И., Орлов А.В. высказали собственное мнение: «Тяжесть необходимо указывать в диагнозе согласно прежним рекомендациям».

Голосование:

«ЗА» – 41
«ПРОТИВ» – 0
«Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Классификация муковисцидоза» с учетом внесенных поправок. Поручить Красовскому С.А. и Орлову А.В. подготовить предложения по классификации дыхательной недостаточности к следующей редакции Консенсуса.

2. Шерман В.Д.

– сообщение по разделу «Диагностика муковисцидоза»
По заслушанному докладу выступила Ашерова И.К. – по таблице по интерпретации потового теста. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

«ЗА» – 41
«ПРОТИВ» – 0
«Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Диагностика муковисцидоза» с учетом внесенных поправок.

3. Чернуху М.Ю. с сообщением по разделу «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». По теме выступили Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

«ЗА» – 41
«ПРОТИВ» – 0
«Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» с учетом внесенных поправок.

4. По разделу «Ингаляционная терапия» выступила **Каширская Н.Ю.** По заслушанному докладу Воронкова А.Ю., Орлов А.В. выступили с предложениями убрать таблицу «Возможности смешивания лекарственных средств при ингаляциях *in vitro*», Симонова О.И. – по внесению информации об ингаляционном ацетилцистеине-хлорамфениколе. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Ингаляционная терапия» с учетом внесенных поправок.

5. **Кондратьеву Е.И.** с сообщением по разделу «Антибактериальная терапия». По заслушанному докладу выступили с предложениями Кондратьева Е.И., Симонова О.И., Орлов А.В., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Ашерова И.К., Ильенкова Н.А., Каримова И.П. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Антибактериальная терапия» с учетом внесенных поправок.

6. **Петрову Н.В.** с сообщением по разделу «Генетика муковисцидоза». С предложениями выступили Иващенко Т.Э., Поляков А.В., Петрова Н.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Павлов А.Е. Присутствовал генетик ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ Пушнов А.А., выступил с предложениями. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Генетика муковисцидоза» с учетом внесенных поправок и предложений.

7. **Рославцеву Е.А.** с сообщением по разделу «Диета и ферментная терапия. Витамины». По заслушанному сообщению с предложениями выступили Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. Присутствовала диетолог Максимычева Т.Ю., выступила с предложениями. Ашерова И.К., Воронкова А.Ю. – «Убрать раздел об иммунном энтеральном питании». Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки и предложения.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Диета и ферментная терапия. Витамины» с учетом внесенных поправок.

8. **Кондратьеву Е.И.** с сообщением по разделу «Противовоспалительная терапия». С предложениями выступили Воронкова А.Ю., Симонова О.И., Красовский С.А. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Противовоспалительная терапия» с учетом внесенных поправок.

9. **Баранову И.А.** с сообщением по разделу «Остеопороз». С предложениями выступили Красовский С.А., Ашерова И.К., Сергиенко Д.Ф., Кондратьева Е.И., Никонова В.С. С особым мнением по пункту «Диагностика остеопороза» голосовали Ашерова И.К., Сергиенко Д.Ф., Никонова В.С., Шерман В.Д.; Никонова В.С. Шерман В.Д. – «В разделе остеоденситометрии в группе до 20 лет достаточно диагностики поясничного отдела»; Ашерова И.К. – «Денситометрия по программе «все тело» в качестве скрининга нецелесообразна»; Сергиенко Д.Ф. – «Рекомендовать проведение денситометрии с 8-летнего возраста в поясничном отделе. Все тело – по показаниям». Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки с учетом обсуждения и особого мнения.

Голосование:

- «ЗА» – 41, из них по разделу «Диагностика остеопороза» голосовали с особым мнением – 4
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно и с учетом большинства голосов экспертов по разделу «Диагностика остеопороза».

Постановили – принять раздел «Остеопороз» с учетом внесенных поправок и голосования.

10. **Симонову О.И.** по разделу «Иммунизация при муковисцидозе». Особое мнение выразили Ашерова И.К., Шерман В.Д., Сергиенко Д.Ф., Никонова В.С., рекомендовано внести данные по вакцинации при ротавирусной инфекции. Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки и предложения с учетом особого мнения.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Иммунизация при муковисцидозе» с учетом внесенных поправок и дополнений.

11. **Головинского С.В.** по теме «Трансплантация».

Голосование:

- «ЗА» – 45
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Трансплантация».

12. **Кондратьеву Е.И.** по разделу «Организация центров муковисцидоза». С предложениями выступили Каримова И.П., Красовский С.А., Никонова В.С., Воронкова А.Ю. Особое мнение при голосовании высказала Каримова И.П. – «Необходимо разработать порядок оказания медицинской помощи больным муковисцидозом и утвердить его в Министерстве юстиции Российской Федерации и Министерстве здравоохранения Российской Федерации». Решением участников Консенсуса в данный раздел внесены поправки с учетом обсуждения и особого мнения.

Голосование:

- «ЗА» – 41
- «ПРОТИВ» – 0
- «Воздержались» – 0

Принято единогласно.

Постановили – принять раздел «Организация центров муковисцидоза» с учетом внесенных поправок и предложений.

9.12.2016 года

Председатель



Кондратьева Е.И.

Сопредседатель



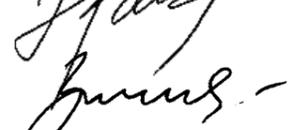
Капранов Н.И.

Сопредседатель



Куцев С.И.

Сопредседатель



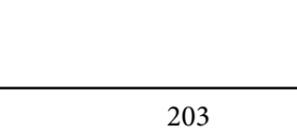
Каширская Н.Ю.

Сопредседатель



Зинченко Р.А.

Секретарь



Воронкова А.Ю.

**Лист голосования заседания экспертного совета по принятию Консенсуса
«Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»**

Заседание состоялось 8-9 декабря 2016 года.

Присутствовали или передали свой голос одному из экспертов (заявление о передаче голоса):

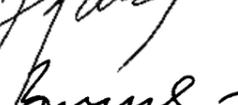
Амелина Елена Львовна, Ашерова Ирина Карловна, Аветисян Лусине Ремуальдовна, Баранова Ирина Александровна, Боровик Татьяна Эдуардовна, Воронкова Анна Юрьевна, Галицкая Марина Геннадьевна, Гембицкая Татьяна Евгеньевна, Гинтер Евгений Константинович, Головинский Сергей Владимирович, Готье Сергей Владимирович, Жилкин Илья Владимирович, Зинченко Рена Абульфазовна, Иващенко Татьяна Эдуардовна, Ильенкова Наталья Анатольевна, Капранов Николай Иванович, Каримова Ирина Петровна, Каширская Наталья Юрьевна, Кондратьева Елена Ивановна, Костылева Мария Николаевна, Красовский Станислав Александрович, Крылова Наталья Анатольевна, Куцев Сергей Иванович, Мерзлова Нина Борисовна, Назаренко Людмила Павловна, Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, Никонова Виктория Сергеевна, Одиноква Ольга Николаевна, Орлов Александр Владимирович, Павлов Александр Евгеньевич, Поляков Александр Владимирович, Петрова Ника Валентиновна, Постников Сергей Сергеевич, Протасова Татьяна Александровна, Рославцева Елена Александровна, Сергиенко Диана Фикретовна, Симонова Ольга Игоревна, Таточенко Владимир Кириллович, Чернуха Марина Юрьевна, Чучалин Александр Григорьевич, Шагинян Игорь Андроникович, Шабалова Лидия Абрамовна, Шерман Виктория Давидовна, Цирульникова Ольга Мартеновна.

Примечание: Готье Сергей Владимирович, Головинский Сергей Владимирович, Жилкин Илья Владимирович, Цирульникова Ольга Мартеновна голосовали только по разделу «Трансплантология».

В голосовании не принимали участия Волков Игорь Константинович, Неретина Алла Федоровна.

№	Раздел	За		Против		Причины голосования против или особое мнение
		За	100%	Против	0	
1	Классификация	41	100%	0	0	Голосовали с особым мнением Симонова О.И., Орлов А.В. – «Тяжесть необходимо указывать в диагнозе согласно прежним рекомендациям». Орлов А.В. – «Внести определения «CFTR-связанное нарушение», «CFTR-метаболический синдром».
2	Диагностика	41	100%	0	0	
3	Генетика муковисцидоза	41	100%	0	0	
4	Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе	41	100%	0	0	
5	Ингаляционная терапия при муковисцидозе	41	100%	0	0	
6	Антибактериальная терапия при муковисцидозе	41	100%	0	0	
7	Диета и ферментная терапия. Витамины	41	100%	0	0	
8	Противовоспалительная терапия	41	100%	0	0	

9	Остеопороз	41	100%	0	0	Голосование с особым мнением – 4 Никонова В.С., Шерман В.Д. – «В разделе остеоденситометрии в группе до 20 лет достаточно диагностики поясничного отдела». Ашерова И.К. – «Денситометрия по программе «все тело» в качестве скрининга нецелесообразна». Сергиенко Д.Ф. – «Проводить денситометрию с 8-летнего возраста в поясничном отделе. В режиме «все тело» – по показаниям».
10	Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет	41	100%	0	0	
11	Иммунизация при муковисцидозе	41	100%	0	0	
12	Трансплантация	45	100%	0	0	
13	Организация центров муковисцидоза	41	100%	0	0	Голосование с особым мнением – 1 Каримова И.П. – «Необходимо разработать порядок оказания медицинской помощи больным муковисцидозом и утвердить его в Министерстве юстиции Российской Федерации и Министерстве здравоохранения Российской Федерации».

Председатель		Кондратьева Е.И.
Сопредседатель		Капранов Н.И.
Сопредседатель		Куцев С.И.
Сопредседатель		Каширская Н.Ю.
Сопредседатель		Зинченко Р.А.
Секретарь		Воронкова А.Ю.

Муковисцидоз.

Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова.

Отпечатано в ООО «Компания БОРГЕС».
115162, Москва, ул. Хавская, д. 18, корп. 2,
e-mail: info@borges-print.ru

Тираж: 550 экз.

