



Клинические рекомендации

## **Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей**

МКБ 10: **E84**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены**  
Союзом педиатров России

**Согласованы**  
Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
\_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова .....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология .....	7
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	7
1.5 Примеры диагнозов .....	7
1.6 Классификация.....	8
2. Диагностика.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование .....	11
2.3 Лабораторная диагностика .....	12
2.4 Инструментальная диагностика .....	14
2.5 Дифференциальный диагноз .....	15
3. Лечение.....	16
3.1 Консервативное лечение.....	16
3.2 Кинезитерапия.....	30
3.3 Диета и витаминотерапия.....	32
3.4 Хирургическое лечение .....	43
4. Реабилитация.....	43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	43
5.1 Профилактика .....	43
5.2 Ведение пациентов.....	43
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома .....	46
6.1 Исходы и прогноз.....	46
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	46
Список литературы .....	47
Приложение А1 Состав рабочей группы .....	49
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	50
Приложение А3. Связанные документы .....	54
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	55
Приложение В. Информация для пациентов .....	56
Приложение Г1. Смеси для лечебного и дополнительного питания для больных МВ .....	57
Приложение Г2. Расшифровка примечаний. ....	58

## Ключевые слова

- Антибактериальная терапия;
- Бронхоэктазы;
- Дети;
- Кинезитерапия;
- Компьютерная томография;
- Муковисцидоз;
- Неонатальный скрининг;
- Панкреатическая недостаточность;
- Педиатрия;
- Потовый тест;
- Трансмембранный регулятор гена муковисцидоза;
- Ферментозаместительная терапия;
- Хронический бронхит.

## Список сокращений

АБП - антибактериальные препараты

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ - индекс массы тела

ИРТ - иммунореактивный трипсин

КТ - компьютерная томография

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

МВ - муковисцидоз

МВТР - трансмембранный регулятор гена муковисцидоза

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за секунду

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦД - первичная цилиарная дискинезия

СЦТ - среднепочечные триглицериды

УДХК - урсодезоксихолевая кислота

## **Термины и определения**

**Хроническая панкреатическая недостаточность** у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) определяется активностью эластазы-1 в стуле: колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы; снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

**Стадии цирроза** у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) устанавливаются по шкале METAVIR: F1 – фиброз только портальных трактов; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза; F4 – цирроз.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

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

## 1.2 Этиология и патогенез

Ген МВ был изолирован в 1989 г., он расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. На сегодняшний день выделено около 2 000 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ. Среди них, согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (52,79%), CFTRdele2,3 (6,32%), E92K (2,65%), 2184insA (2,02%), 3849+10kbC>T (1,65%), 2143deIT (1,65%), G542X (1,33%), N1303K (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%).

МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл. 1) [1,7].

**Таблица 1** - Патогенез МВ

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы,	Нарушение стула (частый,

	появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаз, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

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

### **1.3 Эпидемиология**

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБУ Медико-генетического научного центра 1:10000 новорожденных [1].

### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

#### **Кистозный фиброз (E84):**

E84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

E84.1 - Кистозный фиброз с кишечными проявлениями;

E84.8 - Кистозный фиброз с другими проявлениями;

E84.9 - Кистозный фиброз неуточнённый;

### **1.5 Примеры диагнозов**

- *Кистофиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип F del 508/F del 508], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Отставание в физическом развитии.*
- *Муковисцидоз [генотип: гетерозигота по мутации 2143delT], лёгочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени. Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит*

антрального отдела желудка. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброэластометрии печени).

Нарушение толерантности к глюкозе.

## **1.6 Классификация**

Всемирная Организация Здравоохранения, Международная Ассоциация Муковисцидоза, Европейская Тематическая Сеть по проблемам Муковисцидоза, Европейская Ассоциация Муковисцидоза организовали совместную рабочую группу с целью разработки новой классификации.

Последняя актуальная версия для Международной классификации болезней нового пересмотра выглядит следующим образом [7]:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI);
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS);
- атипичный муковисцидоз;
  - изолированная обструктивная азооспермия<sup>1</sup>;
  - хронический панкреатит<sup>1</sup>;
  - аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA)<sup>1</sup>;
  - диссеминированные бронхоэктазы<sup>1</sup>;
  - диффузный панбронхиолит<sup>1</sup>;
  - склерозирующий холангит<sup>1</sup>;
- неонатальная гипертрипсиногемия;

<sup>1</sup> - по крайней мере, одна из мутаций идентифицирована.

Тем не менее, на сегодняшний день, в клинической практике используется классификация, представленная в таблице 2 [1].

**Таблица 2** - Клиническая классификация муковисцидоза

Форма болезни	Характеристика бронхолегочных изменений					Осложнения
	Фаза и активность процесса	Клиническая	Эндоскопическая	Функциональная: вентиляционная недостаточность		
				Тип	Степень	
1. Смешанная (легочно-кишечная) 2. Легочная 3. Кишечная	1. Ремиссия 2. Активность: малая, средняя, высокая	1. Бронхит: острый, рецидивирующий, хронический 2. Пневмония: повторная,	Эндобронхит: катаральный, катарально-гнойный, гнойный Ограниченный, распространенный	Обструктивный Рестриктивный Комбинированный	I II III	Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, легочное сердце, кровохаркание, кровотечение (легочное,



	3. Обострение: бронхит, пневмония	рецидивирующая	й.			желудочное) гайморит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты меконияльного илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии
--	--	----------------	----	--	--	---

Дополнительно выделяются: сольтеряющая форма или синдром псевдо-Барттера (гипокалий- и натриемия на фоне метаболического алкалоза), неонатальная гипертрипсиногенемия, а также различные атипичные формы заболевания.

В будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

## 2. Диагностика

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

- Рекомендуется для постановки диагноза МВ использовать диагностические критерии.

**Комментарии:** *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.*

*В настоящее время существует несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [1]. В случае доступности скрининга новорожденных и методики измерения разности назальных потенциалов актуальна схема, представленная в таблице 3. Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца.*

**Таблица 3** - Диагностические критерии МВ.

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

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков, представленных в таблице 4. Данные критерии разработаны группой европейских экспертов [7].

**Таблица 4** - Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года  
[Smith A.R., 2014].

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

### **2.1 Жалобы и анамнез**

*С раннего возраста соответствуют симптоматике бронхолегочной инфекции. У большинства детей отмечаются часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхита. Достаточно рано появляется кашель с выделением гнойной мокроты. Помимо этого может отмечаться свистящее дыхание, слышимое на расстоянии и/или «оральная крепитация». При распространенном процессе с варикозными и/или мешотчатыми БЭ может отмечаться одышка. Также обращает внимание наличие задержки прибавки веса, частый обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул. Кожные покровы имеют «соленый» привкус.*

*Перечисленные респираторные симптомы, кроме частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом и «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией*

*Наличие у больного симптомов, указанных в таблице 6, требует проведения дифференциального диагноза МВ. Необходимо учитывать, что перечни симптомов, представленные в таблице 6, составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп больных МВ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста*

**Таблица 6** - Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МВ

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха

	Солёный вкус кожи Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипoeлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия / отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с или без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевания печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной интестинальной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола Снижение фертильности у лиц женского пола

## **2.2 Физикальное обследование**

*Влажный коклюшеподобный кашель с гнойной вязкой мокротой наблюдается с первых недель жизни, иногда вплоть до рвоты, одышка. Могут наблюдаться различные деформации грудной клетки. При распространенном поражении легочной ткани нередко можно обнаружить косвенные признаки хронической гипоксии: деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и/или ногтей по типу «часовых стекол».*

*Перкуторно над легкими может выслушиваться коробочный оттенок звука и/или участки притупления, при аускультации – ослабление дыхания, сухие и разнокалиберные (преимущественно среднепузырчатые) влажные хрипы локальные или распространенные, в зависимости от объема поражения.*

При обследовании верхних дыхательных путей выявляется хронический пансинусит, нередко полипозный. При обследовании желудочно-кишечного тракта живот увеличен в размерах («лягушачий»), в случае развития цирроза - гепатоспленомегалия.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз [1,7].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).**

**Комментарий:** Проводится у всех новорожденных. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене МВТР. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными, и больной направляется в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение для данной категории пациентов) верификации диагноза. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Позитивный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга, и больные направляются в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение).

Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа:

- ИРТ,
- повторный ИРТ,
- потовый тест и
- ДНК-диагностику, при этом только первые три являются обязательными [1] (табл. 5).

Таблица 5 - Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

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

- Для диагностики муковисцидоза рекомендуется количественное определение уровня хлоридов в поте.

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).**

**Комментарии:**

Классический метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959г.) является «золотым стандартом диагностики», проводится троекратно. Пограничные

значения хлора 40-59 ммоль/л, патология 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1,2,3,7].

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

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

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда:

- у обследуемого выявлена хотя бы одна мутация гена МВТР и/или положительные результаты потовой пробы, а у родных братьев или сестер обследуемого подтвержден диагноз МВ;

- хотя бы одна мутация гена МВТР и/или

- положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного [1,7]

- В качестве дополнительного теста может быть рекомендовано проведение исследования разности назальных потенциалов.

**Комментарии:** в норме пределы разности потенциалов колеблются от -5mV до -40 mV; у больных муковисцидозом эти пределы составляют от -40 mV до - 90 mV [1,7].

- Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата) для идентификации патогена (патогенов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры [1,7].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).**

- Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности (копрология - определение нейтрального жира в кале, эластаза кала) [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).**

- Рекомендуется проведение лабораторных исследований на аллергический бронхолегочный аспергиллез [1,7].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

**Комментарий:** уровень общего иммуноглобулина E (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*, возможно проведение кожного тестирования с антигеном

*Aspergillus fumigates.*

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В).**

**Комментарий:** Рентгенография органов грудной клетки может выявить такие признаки как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальную инфильтрацию, ателектазы, бронхоэктазы, буллы, однако данный метод все же недостаточно информативен при муковисцидозе.

*В настоящее время компьютерная томография является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.*

- Рекомендовано у всех пациентов с МВ исследовать функцию внешнего дыхания [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

**Комментарий:** исследование функции внешнего дыхания (*спирометрия*) возможно у детей с 5 лет, в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже. Наиболее часто у пациентов с МВ выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева).

- Рекомендовано проведение трахеобронхоскопии с санационной целью, при необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа, при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности проведения консервативной терапии [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

**Комментарий:** консервативная терапия заключается в проведении ингаляций дорназы альфа через компрессорный небулайзер, в некоторых случаях- терапия преднизолоном перорально.

- Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

- Рекомендовано пациентам с МВ для исключения/подтверждения туберкулезной инфекции проведение пробы Манту (если не была проведена в декретированные сроки), при необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест) [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени, особое внимание обращать на наличие кист в поджелудочной железе и определять тип кровотока в печени. [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

**Комментарий:** наличие линейного кровотока в печени свидетельствует о формировании фиброза. Целесообразно сопоставить с данными фиброэластометрии.

- Рекомендовано проведение фиброэластометрии печени с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR.[1].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).**

## **2.5 Дифференциальный диагноз**

*Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:*

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация фтизиатра, проба Манту, при необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходима консультация врача иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т клеток, В клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия – характерные клинические проявления (триада Картагенера у половины больных первичной цилиарной дискинезией (ПЦД): хронический бронхит, хронический синусит, обратное расположение внутренних органов) световая и электронная микроскопия биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня

оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией - снижен) (см. КР по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией).

### 3. Лечение

*Цели лечения:*

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

*Обязательные составляющие лечения:*

- Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- Диетотерапия;
- Муколитическая терапия;
- Антибактериальная терапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Витаминотерапия [1,7]

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### ***Муколитические препараты***

- Рекомендовано проведение активной муколитической терапии.

**(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С) [1,2,3,7].**

##### **Комментарии.**

*Выбор лекарственных средств: определяется индивидуально.*

*Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.*

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

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

*Дополнительные замечания: Все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Перед сеансом кинезитерапии желательно, а при наличии*



бронхообструкции – обязательно, ингаляциям муколитиков должны предшествовать ингаляции бронхолитиков.

В клинической практике применяется несколько классов муколитических препаратов:

- дорназа альфа<sup>жс,7н</sup> (код АТХ: R05CB13) - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А) [1].

Комментарий: Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки.

- 7% гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуроновой кислотой<sup>жс</sup> (код АТХ A12CA01) применяется ингаляционно через небулайзер по 5мл в день, улучшает клиренс дыхательных путей.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В) [1,7].

- Маннитол в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В) [10].

Комментарий: Применяется в дозе 400 мг дважды в день через ингалятор. Перед назначением маннитола пациент должен пройти тест на бронхиальную гиперреактивность при назначении начальной дозы.

- тиолы, ацетилцистеин<sup>жс,6к</sup> (код АТХ: R05CB01) - используется ингаляционно, внутрь, в/в и ректально, выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30мг/кг/сут в 2-3 приема

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С) [1].

- стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксол<sup>жс,6к</sup> (код АТХ: R05CB) - используется внутрь 1-2мг/кг/сутки в 2-3 приема и в/в 3-5мг/кг/сутки, выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в/в введения

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С) [1].

### **Бронхолитические препараты**

- Рекомендовано назначение бронхолитической терапии [1,7].

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В)

Комментарий: противопоказания: индивидуальная непереносимость.

- Рекомендуется при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначить сальбутамол<sup>жс,6к</sup> (Код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию» [1].

**(Сила рекомендации 2 уровень достоверности В);**

- Рекомендуется перед проведением кинезитерапии назначить сальбутамол [1].

**(Сила рекомендации 2 уровень достоверности В);**

- Рекомендуется при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика > 15%) назначить: β<sub>2</sub>-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиком (ипратропия бромид<sup>ж,вк</sup> (Код АТХ: R03BB01) или пролонгированные препараты – салметерол (Код АТХ: R03AK06) или формотерол<sup>ж,вк</sup> (Код АТХ: R03AC13) или тиотропия бромид<sup>ж,вк</sup> (Код АТХ: R03BB04) [1].

**(Сила рекомендации 2; уровень достоверности В - С);**

**Комментарий:** *применение тиотропия бромида у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара)*

- Пациентам с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии рекомендовано рассмотреть вопрос назначения пролонгированные теофиллины внутрь [1].

**Комментарий:**

*Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению.*

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

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

*Дополнительные замечания: при назначении бронхолитиков детям до 10 лет и больным с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 30% от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера или через спейсер.*

#### **Антибактериальные препараты (АБП)**

- Рекомендована антибактериальная терапия всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10<sup>3-4</sup> колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом

высеве *P.aeruginosa* (плановые курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер, при необходимости в сочетании с внутривенной терапией) [2,3,4,5,6,8].

**(Сила рекомендации 1; уровень достоверности А)**

**Комментарии:**

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

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

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

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

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

**Дополнительные замечания:**

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

2. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

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

- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма). У детей до 6 лет безопасность терапии оценивается, исходя из наличия симптомов бронхообструкции (появление кашля или хрипы в легких);
- перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (сальбутамол 2,5 мг через небулайзер за 15-30 минут до ингаляции антибиотика), муколитиков, а также постуральный дренаж;
- при ингаляции АБП в домашних условиях, если в одном помещении с больным проживают дети, необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;
- при ингаляции АБП лучше применять мундштук (загубник), чем маску, за исключением детей до 3-х лет. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;
- при проведении ингаляций в условиях ЛПУ, больные, инфицированные *P. aeruginosa* и особенно *V. serratia*, должны пользоваться индивидуальным небулайзером.

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

4. Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях ЛПУ);
- для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда применение АБП внутрь оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних условиях);
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у больных, получающих АБП внутрь (внутривенная терапия в домашних условиях);

- Рекомендации по антибактериальной терапии *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* представлены в таблице 6.

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности С) [8].

**Таблица 6** - Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высевах из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день

Амоксициллин+Клавулановая кислота <sup>ж,вк</sup> (расчет по амоксицилину) Код АТХ: J01CA04	40-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Оксациллин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Доксициклин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ A01AB22	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг 1 день лечения 2,2 мг доксициклина / кг 2 раза в день, а затем 2,2 – 4,4 мг/кг в одной дозе или 1,1 – 2,2 мг/кг массы тела 2 раза в день. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Цефалексин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01DB01	25-50-100 мг/кг		Внутрь	3-4
Цефаклор Код АТХ: J01DC04	20-40 мг/кг До 1 года 375мг 1-7 лет 500 мг >7лет 1,5 г	1.5г	Внутрь	3
Цефиксим Код АТХ: J01DD08	8мг/кг 6мес-1год - 75мг 1-4 года-100мг 5-10 лет-200мг 11-12лет-300мг	400 мг	Внутрь	1-2
Азитромицин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01FA10	>6мес-10мг/кг в день 15-25кг-200мг 26-35кг-300мг 36-45кг-400мг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01FA09	15мг/кг 1-2 г-125 мг 3-6 лет-250 мг 7-9 лет-375 мг >10 лет-500 мг	1г	Внутрь	2
Джозамицин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01FA07	40–50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3
Клиндамицин <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01FF01	20-40 мг\кг	1,8г-2,4г	Внутрь	3-4
Цефоперазон+Сульбактам <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DD62	Дети от 1 мес до 12 лет - 80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций до 160 мг/кг	2-4 г (максимально 8 г)	В/в	2 (4)
Ко-тримоксазол <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01EE01	6-10 мг\кг по триметоприму До 5мес 240 мг 6 мес-5лет-480 мг 6-12лет-480 –960 мг Старше 12 лет -1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320мг по триметоприму 1600мг по сульфаметоксазолу	Внутрь	2-3
Рифампицин <sup>ж</sup>	10-20 мг/кг	0,6-1,2г	внутри	2-4

Код АТХ: J04AB02				
Фузидовая кислота Код АТХ J01XC01	40-60 мг/кг	2,25 г	внутри	3
Хлорамфеникол Код АТХ J01BA01	50-100мг/кг	2-4г в	внутри	3-4
Флуклоксациллин Код АТХ:J01CF05	100 мг/кг	4-8 г	В/в	3-4
Цефтриаксон <sup>ж</sup> Код АТХ:J01DD04	50-80 мг/кг	4 г	В/в В/мышечно	1-2
Цефуросим <sup>ж,вк</sup> Код АТХ:J01DC02	20 -30 мг	0,5 – 1 г	Внутри	2
Цефуросим аксетил		3–9 г	В/в	3-4
Цефуросим натрия	150- 200мг/кг			

### **Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa***

- Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4 поколения (табл.7). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2,3,4,5,6,8].

**(Сила рекомендации 2; уровень достоверности С).**

**Комментарии.** В зарубежных рекомендациях присутствует также выпущенная в 2013 г. порошковая форма колистиметата натрия (в капсулах через специальный ингалятор) [7] - на сегодняшний день на территории Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

**Таблица 7** - Антибиотики, применяемые у больных МВ, при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин <sup>ж</sup> Код АТХ:J01GB06	15-20 мг/кг	700-1000 мг	В/в	1-2
Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3мг/л				
Гентамицин <sup>ж</sup> Код АТХ:J01GB03	10 мг/кг	10мг\кг	В/в	1-2
Тобрамицин <sup>ж</sup> Код АТХ: J01GB01	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3-4 дозы более 10мг\л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) < 1мг/л			
Ципрофлоксацин <sup>ж,вк1</sup> Код АТХ: J01MA02	15-40 мг/кг	1,5-2,25 г	внутри	2-3
	10 мг/кг	800 мг	В/в	2

Цефтазидим <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DD02	150-250 мг/кг	6 –9 г	В/в	2-3
Цефепим <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DD08	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Пиперациллин+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270-360 мг/кг	13,5 г	В/в	3-4
Тикарциллин+Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320-400 мг/кг	9-18 г	В/в	4
Цефоперазон+Сульбактам <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг	8г	В/в	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300 мг/кг	15 г	В/в	3-4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150-250 мг/кг	8г	В/в	4
Имипенем+Циластатин <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DH51	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
Меропенем <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг	3-6 г	В/в	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50 тыс-75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	В/в	3

<sup>1</sup>Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара

- Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* увеличивают продолжительность жизни пациентов [2,3,4,5,6,8].

**(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).**

**Комментарий:** *Вместе с тем проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов, но только при своевременной смене применяемых препаратов.*

*При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 нед., используя внутривенный способ введения, и (или) сокращать интервалы между курсами, и (или) между курсами принимать внутрь ципрофлоксацин [2,3,4,5,6,8].*

***Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при МВ***

При интермиттирующей инфекции *P.aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *P. aeruginosa* инфекции более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла, и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (Тобрамицин в пудре и растворе или коллистиметат натрия) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов таблетированной или внутривенной антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл.8) [8].

**Таблица 8** - Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции.

Ингаляции Тобрамицина в растворе 300мг или Тобрамицина в пудре - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год ( <b>Сила рекомендации 1 уровень достоверности доказательств А</b> )
<b>или</b>
раствор Колистиметата натрия 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки
( <b>Сила рекомендации 2 уровень достоверности доказательств С</b> )
У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частых обострениях, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца
<u>Препараты для внутривенного введения:</u> Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин 20 мг/кг 1 раз в день или Тобрамицин 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) + Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/вили + Меропенем 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки
( <b>Сила рекомендации 2 уровень достоверности доказательств С</b> )
При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальная терапия до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием Ципрофлоксацина/Офлоксацина 20-40мг/ кг /сутки внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также не прерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами Тобрамицина и Колистиметата натрия.

#### **Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *V. ceracia***

- Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia ceracia* complex немедленное терапевтическое вмешательство вследствие ее высокой вирулентности.

(**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

**Комментарий:** Инфицирование *V. ceracia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации



*некоторых изолятов V.serasia с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции [1,7].*

- Рекомендовано при выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса необходимо руководствоваться следующими принципами [1,7]:
  1. Комбинация из трёх препаратов является более эффективной. Курс от 3 недель и более.
  2. Целесообразным 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, Доксциклин и Цефтазидим. Для оптимизации исходов «*serasia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения Ко-тримоксазола. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы в/венного введения Меропенема, Тобрамицина с Цефтазидимом в течение 2 -х недель и более (табл.11)
  4. Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Ко–тримаксозолом и /или Доксциклином и /или Хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia serasia* рекомендуется прием таблетированных форм Ко-тримоксазола.
  5. Большинство микроорганизмов *Burkholderia serasia* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия и Аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина.
  6. В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение Тобрамицина, Меронема и Цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования.

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств C).**

**Комментарий:** *об эрадикации Burkholderia serasia можно судить только через год после последнего высева при условии, как минимум, трёх отрицательных*

бактериологических анализов мокроты. В отношении больных, высевающих *Burkholderia cerasia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер [8].

**Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета  
*Achromobacter xylosoxidans***

- При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter xylosoxidans* рекомендовано соблюдение следующих правил антимикробной терапии:
  1. При первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14-21 день. Назначается Колистиметат натрия на 3 месяца (внутривенная терапия и в ингаляциях), возможно, с пероральными антибиотиками. Можно использовать Амоксициллин+клавулановая кислота (или Ко-тримоксазол) в течение 1 месяца и ингаляции Колистиметата натрия в течение 3 месяцев.
  2. При хронической инфекции используется длительно ингаляции Колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции Меропенема (2-я линия).
  3. *Achromobacter xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биоплёнку, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.
  4. Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (табл. 9) [8].

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств C)**

**Комментарий:** роль *Achromobacter xylosoxidans* при МВ окончательно не определена, в связи с чем, чёткой стратегии относительно сроков и объёма лечения не разработано. Повторный высев *A. xylosoxidans*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител ассоциируется с более быстрым падением лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции (к заболеванию предрасполагает иммунодефицит)

**Таблица 9** - Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cerasia* complex, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
--------------------	-----------------------	------------------------------	--------------------	-----------------------

Цефтазидим <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9 – 12г	В/в	3
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25–50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6г	В/в	3
Меропенем <sup>ж</sup> Код АТХ: J01DH02	250 мг -500 мг	-	Ингаляции	2
Пиперациллин+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400-500 мг/кг	13,5	В/в	3
Ко-тримоксазол <sup>ж,вк</sup> Код АТХ: J01EE01	20мг/кг (по триметоприму)	2880мг	В/в и внутрь	3
Доксициклин <sup>ж,вк</sup> (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100-200 мг	1 день-200 мг затем 100 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50-100 мг\кг	2 – 4 г	Внутрь В/в	3-4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат Код АТХ: J01BA02	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия <sup>1</sup> Код АТХ:J01XB01	2-4 млн. ЕД	2 – 4 млн ЕД	Ингаляции	2

<sup>1</sup> - для *Achromobacter xylosoxidans*

### ***Панкреатические ферменты<sup>жс</sup>***

- Заместительную терапию микросферическими панкреатическими ферментами рекомендовано назначать всем новорождённым с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) [9].

**(Сила рекомендации 1 уровень доказательств В).**

**Комментарий:** При проведении заместительной терапии необходимо контролировать:

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

Для восстановления адекватной ассимиляции жира следует применять высокоэффективные микросферические панкреатические ферменты. При этом применении в большинстве случаев удаётся компенсировать стеаторею и уменьшить дефицит массы тела.

**Показания:** все больные с признаками недостаточности функции поджелудочной железы (стеаторея (нейтральный жир в копрограмме), снижение копрологической эластазы 1 менее 200 мкг/г).

*Противопоказания: индивидуальная непереносимость.*

*Выбор лекарственных средств: препараты панкреатина<sup>ж,вк</sup>, выпускаемые в виде минимикросфер и микротаблеток с pH-чувствительным покрытием и желатиновой капсулой.*

*Выбор пути введения: внутрь до или во время еды.*

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

*Оценка безопасности лечения по клиническим признакам.*

*Дополнительные замечания:*

*1. Подбор доз панкреатических ферментов проводится эмпирически.*

*○ Начальные дозы: дети грудного возраста: 3300-5000 Ед липазы на 100-150 мл. молока или молочной смеси [9] ;*

*○ дети старше 1 года – 2000-6000 Ед липазы /кг/сутки (500-1000 Ед липазы /кг на основной прием пищи и 250-500 Ед липазы на дополнительный прием пищи) [9]. Не следует повышать дозу ферментов до очень высокой (>18000-20000 Ед липазы / кг в сутки). В дальнейшем доза подвергается коррекции на основе клинических симптомов и лабораторных данных. Следует помнить, что примерно у 10% больных недостаточность поджелудочной железы не поддается полной коррекции [9].*

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

*3. Эффективность терапии панкреатическими ферментами иногда можно повысить при одновременном применении фамотидина<sup>жс</sup> (Код АТХ: А02ВА03), ранитидина<sup>жс</sup> (Код АТХ: А02ВА02), омепразола<sup>жс</sup> (Код АТХ: А02ВС01) или эзомепразола<sup>жс</sup> (Код АТХ: А02ВС05) (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**). Эти средства могут быть назначены в том случае, когда требуется достаточно высокое увеличение доз панкреатических ферментов и/или при отсутствии их лечебного эффекта, что может быть обусловлено повышенной кислотностью желудочного сока и недостаточным ощелачиванием химуса в 12-перстной кишке.*

### **Препараты других групп**

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

- Рекомендуется рассмотреть назначение системных глюкокортикостероидов при:
  - тяжелом течении, обусловленное частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;
  - длительном воспалительном процессе, осложненном образованием ателектатических изменений в легких;
  - выраженном и стойком обструктивный синдроме, рефрактерном к действию  $\beta_2$ -агонистов.

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств С).**

**Комментарий:** системные глюкокортикостероиды в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон<sup>ак,вк</sup> (код АТХ:Н02АВ06) по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через сутки (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикоидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты [1].

- Рекомендовано назначение макролидов (klarитромицин, азитромицин) больным с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта [1,7]:

- азитромицин

**(Сила рекомендации 1 уровень доказательств В)**

- klarитромицин

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств С)**

- Не рекомендуется широкое и длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств В) [1,7].**

**Комментарий:** НПВП оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении часто развиваются серьёзные осложнения. Обсуждается возможность длительного

применения при МВ НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов.

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ. В последнее десятилетие для терапии больных с поражением печени применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты<sup>жс,вк</sup> (УДХК). Наряду с препаратами УДХК больные с циррозом печени должны получать лактулозу<sup>жс,вк</sup> и другие ЛС в соответствии со стандартами лечения этого заболевания [1].

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (код АТХ: А05АА02) [1].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).**

**Комментарий:**

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

*Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.*

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

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

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

- Рекомендовано рассмотреть вопрос о трансплантации печени пациентам терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания [1].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).**

**Комментарий:** *Радикальный метод лечения. Первая операция в РФ проведена только в 2013 г.*

### **3.2 Кинезитерапия**

- Детям с муковисцидозом рекомендовано проведение кинезитерапии (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) [1,7].

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств А)**

**Комментарий:** кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений вязкой мокроты, блокирующих бронхи и предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний бронхолёгочной системы [1,7]. Наиболее часто используют следующие методики кинезитерапии:

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

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

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

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

- Рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой

**Комментарий:** занятия лечебной физкультурой позволяют:

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

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

интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. В редких случаях тяжесть состояния больного полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями.

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

### **3.3 Диета и витаминотерапия**

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при муковисцидозе (МВ) [9].

- Рекомендуется диету больных МВ максимально приближать к нормальной, богатой белками и калориями, без ограничений в количестве жиров [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В).**

**Комментарий:** Пациентам с МВ необходима ранняя и «агрессивная» нутритивная терапия. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела, функцией легких и продолжительностью жизни.

$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$

При  $ИМТ > 50$  перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателя  $ОФВ_1$ .

Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями  $ОФВ_1$ , линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхо-легочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни.

#### **Белки**

Больные МВ нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и в дополнительном поступлении его в период катаболизма при легочных обострениях. 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 (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты не менее 500 – 800 мл в день.*

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

### **Жиры**

*Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров больными МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO<sub>2</sub>, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.*

*Хотя количество жира в диете больных МВ не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере, количество насыщенных и транс-жиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3, содержащимся в растительных маслах без термической обработки, жире морских рыб. Улучшить жирнокислотный профиль помогает включение в рацион таких продуктов, как льняное, рапсовое, сафлоровое, подсолнечное масло, грецкие орехи, мясо тунца.*

*Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет 40 - 70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.*

*При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), при выраженной степени нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ.*

### **Углеводы**

*Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. В диету по аппетиту включают сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются, однако, в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.*

*Необходимо помнить, что у 91% больных отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения стоматолога. Ограничение лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции.*

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

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

*Больным МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые растворимыми пищевыми волокнами (пектины, камеди), которые способствуют профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Однако, при сохранении диспептических явлений не рекомендуется в больших количествах пища,*

*богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, цельнозерновой и ржаной хлеб, отруби, косточки, кожица от фруктов и овощей, сухофрукты, низкосортное мясо с большим содержанием соединительной ткани), которые увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.*

- Потребность в энергии у детей с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120-200% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес, в зависимости от возраста и нутритивного статуса больного (таблица 11). Калорийность суточного рациона рекомендуется рассчитывать не на фактический, а на долженствующий вес [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В).**

**Комментарий:**

*Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-200% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% белками и 45-50% - углеводами.*

*Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами:*

- 1-2 года - 200 ккал,
- 3-5 лет - 400 ккал,
- 6-11 лет - 600 ккал,
- старше 12 лет - 800 ккал в сутки.

**Таблица 11 - Рекомендуемые величины потребления белка и энергии**

Возраст	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	
		Минимальная	Максимальная
0 - 1 год	3 - 4 (до 6)	130	200
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

- Недостаточность питания рекомендуется констатировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс (МРИ), фактическая масса/идеальная масса по росту и полу x 100% меньше 90% у пациентов детского

возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее 18,5кг/м<sup>2</sup>. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл.10). При показаниях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при > -2 – тяжелую недостаточность питания [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В).**

**Таблица 10** - Диетологические рекомендации по ведению больных МВ в зависимости от физического статуса

Возраст	< 2 лет	2 – 18 лет
Нормальное состояние питания - профилактическое консультирование	МРИ = 90-110%	МРИ = 90-110%
После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ = 85-89% или потеря массы тела в последние 4-6 месяцев наблюдения или отсутствие его нарастания через 6 месяцев наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому и назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ<85% или падение массы тела ниже 2 перцентиля на фоне применения дополнительного энтерального питания

***Дети первого года жизни***

- У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко, рекомендуется добавлять микрогранулированные панкреатические ферментные препараты в каждое кормление [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

**Комментарий:** *С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень эластазы-1 в стуле в течение первого года жизни может существенно варьировать и однократного его измерения не всегда достаточно. У пациентов с первоначальным уровнем эластазы ниже 50 мкг/г панкреатическая недостаточность сохраняется пожизненно, однако при первоначальном уровне выше 50 мкг/г у ряда пациентов к возрасту 1 года внешнесекреторная функция может оставаться сохранной.*

*Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет*

*активность термолабильной липазы в нативном (не пастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4 – 6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ.*

- При смешанном/искусственном вскармливании рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей. У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для искусственного/смешанного вскармливания детей с МВ [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

- Не рекомендуется использовать заменители с низким (1,1 – 1,3 г/100 мл) содержанием белка [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

- При недостаточных темпах прибавки в весе рекомендовано назначать смеси, содержащие в составе липидного компонента среднецепочечные триглицериды (СЦТ). При гипотрофии назначают смеси на основе гидролизатов белка с включением СЦТ не менее 50% жирового компонента [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

- Пациентам, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков, рекомендовано ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема

кормления. Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес., а некоторым детям раньше при низкой прибавке в массе (табл. 12) [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

**Комментарий:** *Первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5-5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса. Возможно введение мясного пюре в качестве первого прикорма детям на естественном вскармливании, как хороший источник железа и цинка.*

*Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с 8–9 месяцев. В эти же сроки можно вводить неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями. Детям раннего возраста назначают поливитаминные добавки; блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6 – 0,7 г) для ребенка первого полугодия и 1/4 ч. л. (1,25 г) для ребенка 6-12 месяцев.*

**Таблица 12** - Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

Продукты и блюда	Возраст (мес.)
Фруктовое пюре	6
Творог	4 – 4,5
Желток	5
Пюре овощное	4,5 – 5
Масло растительное	4,5 – 5
Каша	4 (на грудном молоке, молочной смеси или гидролизате белка)
Масло сливочное	4
Пюре мясное	5 – 5,5
Молоко	8 – 9 (для приготовления блюд)
Кефир, йогурт	8 – 9
Сухари, хлеб	7 – 8 (пшеничный, высшего сорта)

***Питание дошкольников и школьников***

*Основной принцип - «активный» подход к питанию ребенка в любом возрасте*

- *Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) 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, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;

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

- Рекомендуется при бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желателно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [9].

### **(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**

**Комментарий:** Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является:

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

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

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени (CFLD - цирроз печени, ассоциированный с МВ); до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам формируют ассоциированный с МВ сахарный диабет (CFRD - диабет, ассоциированный с МВ). Поэтому, несмотря на то, что при МВ, при отсутствии аллергических реакций, разрешены любые продукты, некоторые блюда не рекомендуется употреблять постоянно и в больших количествах:

- продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей - тугоплавкие и транс-жиры (см. выше), крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- т.н. «мусорную пищу», готовые сухие полуфабрикаты, фаст-фуд;
- сладкие газированные напитки и неразбавленные фруктовые напитки промышленного производства;

- *в большом количестве и отдельно от других приемов пищи – рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;*
  - *при диспепсических явлениях – большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежую и кислую белокочанную, краснокочанную капусту, бобовые, свеклу, кожуру и семечки от фруктов, орехи, грибы.*
- Важно дополнительное подсаливание пищи и обогащение ее полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками (табл. 13). Рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и др. лососевые, икру 3- 4 раза в неделю в качестве закуски.  
**Комментарии:** *Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза.*
  - Рекомендуется ежедневно употреблять, 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.
  - При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным.

**Таблица 13** - Минимальные суточные потребности в натрии, хлоре и калии у детей с МВ

Возраст	Натрий (мг)	Хлор (мг)	Калий (мг)
Младше 1 года	120-200	180-300	500-700
Старше 1 года	225-500	350-750	1000-2000

- Пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым.
- Рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов [9].

**(Сила рекомендации 2; уровень доказательств В)**



**Комментарий:** *Последствием мальабсорбции жира у больных МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровня в сыворотке крови (таблица 14).*

**Таблица 14** - Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных МВ (рекомендуется ежегодный мониторинг)

Витамин А (ретинол) <sup>Ж,ВК</sup> (Код АТХ А11СА)	30-72 нг/мл
Витамин Д (эргокальциферол)	30-100-150 нг/мл
Витамин Е α-токоферол/холестерин	>0,7 мг/дл >5,4 мг/г
Витамин К (менадиона натрия бисульфит) <sup>Ж,ВК</sup> (Код АТХ В02ВА)	Протромбиновое время

*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 ОФВ<sub>1</sub> (ОФВ<sub>1</sub> > 80% у 90% из таких пациентов), независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности. У нелеченых больных МВ геморрагический синдром может манифестировать витамин-К недостаточностью. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии или с сопутствующим поражением печени также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К. У больных МВ хорошо известно о недостаточности витамина Д и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов А и Д нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина В12 случаях резекции подвздошной кишки.*

В таблице 15 приведены рекомендуемые дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов.

**Таблица 15** - Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных МВ.

Витамины	Характеристика больных	Дозы
А	Все с ПН*	4000-10000 МЕ/сут**
Д	Все с ПН*	400 - 2000 МЕ/сут**
Е	Все: 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ/сут ** 50 МЕ/сут 100 МЕ/сут 100-200 МЕ/сут 200 – 400 МЕ/сут
К	Все с ПН при патологии печени	2 – 5 мг, сут 10 мг/сут
Бета-каротин	Все с ПН	0,5 – 1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут

\*ПН – панкреатическая недостаточность

\*\*Перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие:

витамин А: 1 мг = 3333,3 МЕ

витамин Д: 1 мкг = 40 МЕ;

витамин Е: 1 мг = 1,36 МЕ

### **Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ**

К «агрессивным» методам нутритивной поддержки у больных с МВ относятся:

1. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через перкутанную гастростому. С помощью ночной гипералиментации, при адекватном контроле панкреатическими заменителями, можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности [9].

#### 2. Парентеральное питание

- Полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
    - состояния после операции на кишечнике;
    - синдром короткой кишки;
    - острый панкреатит.
  - Частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
    - жировые эмульсии;
    - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.
- Рекомендовано применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки при:

- отсутствии прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев;
- фактической массе тела ниже 3 перцентиля;
- фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [9].

**(Сила рекомендации 2 уровень доказательств С)**

**Комментарий:** *«Агрессивные» методы нутритивной поддержки показали весьма высокую эффективность, в особенности у больных МВ с выраженными нарушениями нутритивного статуса. Однако, 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.*

*Показано, что только применение энтерального зондового питания достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса больных МВ.*

**3.4 Хирургическое лечение.**

- Не рекомендовано широкое применение хирургического лечения пациентам с муковисцидозом [1].

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)**

**Комментарий:** *При опасных (более 200 мл/сут) кровотечениях или кровохарканье (неконтролируемое консервативной терапией) методом выбора является эмболизация бронхиальной артерии [1].*

**4. Реабилитация.**

*Пациентам с МВ рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий, нацеленных на поддержание легочной функции.*

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

**5.1 Профилактика**

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

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

**5.2 Ведение пациентов**

*Пациенты с МВ должны находиться на активном диспансерном наблюдении. По достижении возраста 1 года больных МВ необходимо обследовать не реже 1 раза в 3 мес.,*

что позволяет следить за динамикой заболевания (табл. 16) и своевременно корректировать терапию.

**Таблица 16** - Перечень лабораторных и инструментальных исследований, осуществляемых при амбулаторном осмотре.

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

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

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

*Перевод пациента во взрослый центр МВ должен быть завершён к 18 годам. С 16 до 18 лет - переходный период. Длительность пребывания в круглосуточном/дневном стационаре составляет в среднем 14-21 день в зависимости от тяжести течения заболевания и сопутствующих осложнений. Пациентов необходимо обследовать каждые 1-3 месяца. Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжёлыми формами заболевания должны наблюдаться ещё чаще (ежемесячно), тогда как пациенты с легким или атипичным течением МВ могут наблюдаться реже (каждые 3-6 мес.).*

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

*Пациенты с бронхо-легочными заболеваниями получают:*

- в рамках первичной медико-санитарной помощи – терапевтическую, педиатрическую помощь;

- в рамках специализированной медицинской помощи – пульмонологическую медицинскую помощь.

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

### 6.1 Исходы и прогноз

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

### Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 1** - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

<b>Вид медицинской помощи</b>	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	

**Таблица 2** - Критерии качества оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено определение панкреатической эластазы в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес)	1	A
2.	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (индуцированной мокроте, трахеальном аспирате)	1	B
3.	Проведена антибактериальная терапия двумя препаратами перорально и ингаляционно с целью эрадикации при первичном высеве синегнойной инфекции незамедлительно	1	B
4.	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина	1	B

5.	Выполнена консультация врача-гастроэнтеролога для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии -	2	В
6.	Проведена терапия панкреатическими ферментами в дозе не выше 12 тысяч ЕД по липазе в сутки	2	В
7.	Выполнена консультация оториноларинголога при обострении хронического синусита	2	В
8.	При наличии назального полипоза проведена консультация оториноларинголога	2	В
9.	Выполнена консультация врача-трансплантолога при наличии цирроза печени и постановка в лист трансплантации	2	В
10.	Выполнена постановка чрезкожной гастростомы и проведена ночная гипералиментация при показателях веса менее 10% перцентиля	2	В
11.	Достижение показателей физического развития в границе 25-75% после коррекции нутритивного статуса	2	В
12.	Отсутствие штаммов синегнойной палочки в посевах мокроты или мазке из ротоглотки пациента после завершения курса терапии длительностью 3 месяца	1	В
13.	Отсутствие нейтрального жира в копрограмме на фоне коррекции дозы ферментозаместительной терапии	1	С

### Список литературы

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.

2 P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 802–808.

3. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–689.

4. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010 ;65 (4) : 286-291.

5. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012; 67 (10) :853-859.

6 M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(1):29-34.

7. A. R. Smyth, S.C. Bell, S.Bojcin, M.Bryon, A. Duff, P.A. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines *J Cyst Fibrosis.* 2014. v.13. S23–S42.

8. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского.* 2014. т. 93. №4, стр. 107-122.

9. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis.* 2002 (1): 51–75.

10. D. Bilton, G.Bellon, B. Charlton, P. Cooper, K. De Boeck, P.A. Flume Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis *J Cyst Fibrosis.* 2013 (12): 367–376.



## Приложение А1 Состав рабочей группы

### Состав рабочей группы:

**Баранов А.А.** акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России;

**Намазова-Баранова Л.С.**, акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России;

**Симонова О.И.**, д.м.н., член Союза педиатров России;

**Каширская Н.Ю.**, д.м.н, проф

**Кондратьева Е.И.**, д.м.н, проф

**Горина Ю.В.**, к. м.н.; член Союза педиатров России

**Рославцева Е.А.**, к. м. н, член Союза педиатров России

**Красовский С.А.**, к.м.н.

**Селимзянова Л.Р.**, к.м.н., член Союза педиатров России;

*Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.*

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи -генетики
- Врачи аллергологи-иммунологи
- Врачи-гастроэнтерологи
- Врачи- эндокринологи
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

## **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### **Основные рекомендации**

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

### **Таблица П1 - Схема для оценки уровня рекомендаций**

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1А</b> <b>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
<b>1В</b> <b>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
<b>1С</b> <b>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b>	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
<b>2А</b> <b>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.
<b>2В</b> <b>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.

<p><b>2C</b>  <b>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b></p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>
--	---	--	--

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

## **Приложение А3. Связанные документы**

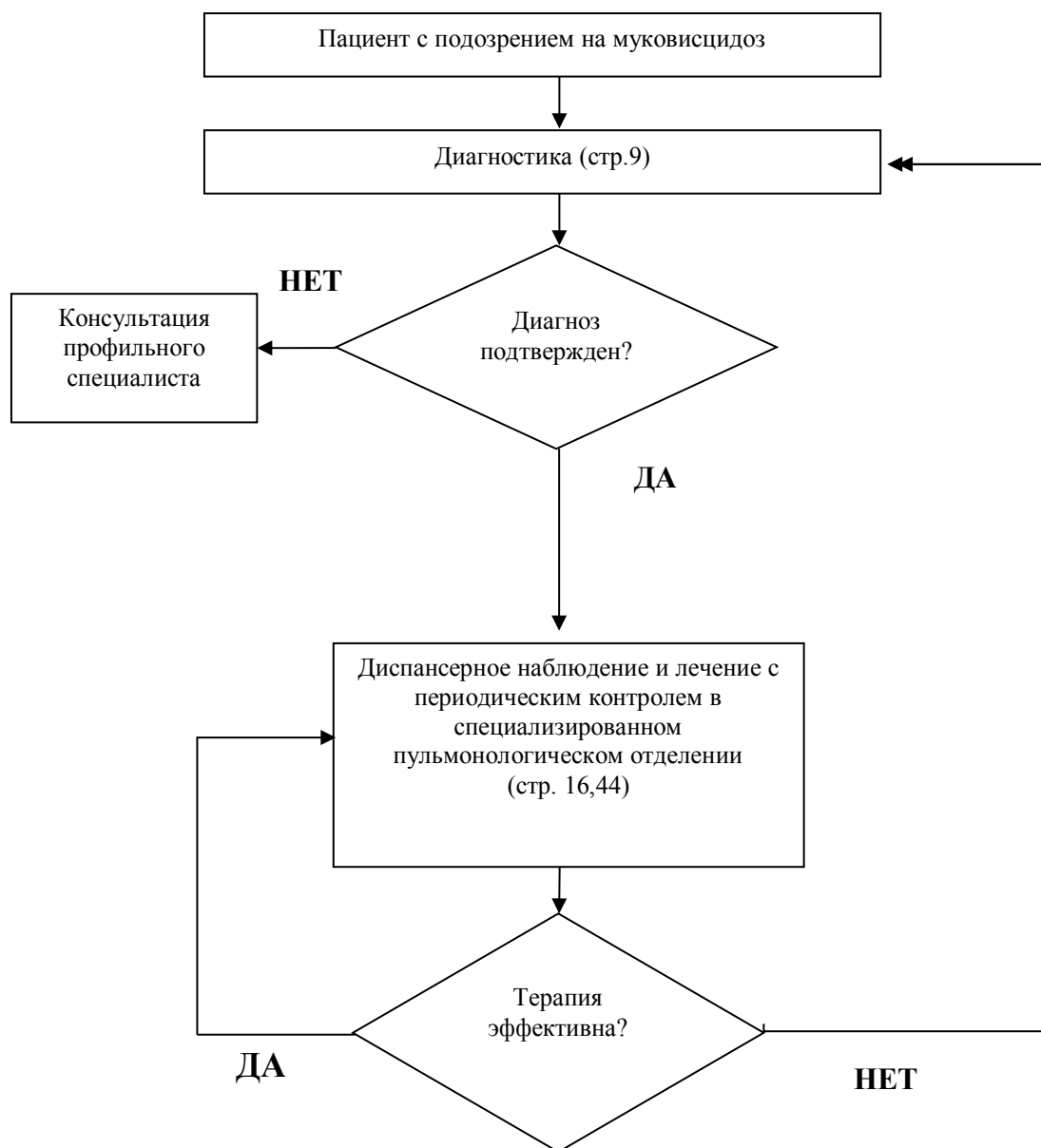
### **Порядки оказания медицинской помощи:**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н.

### **Стандарты оказания медицинской помощи:**

1. Стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1605н).
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1206н)

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## Приложение В. Информация для пациентов

Муковисцидоз – генетическое заболевание, которое обусловлено мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. В результате генетического дефекта секрет большинства желез внешней секреции сгущается, затрудняется его эвакуация.

При муковисцидозе нарушен нормальный отток слизи из дыхательных путей, что приводит к застою мокроты и воспалению, поэтому у пациентов часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка доктора выслушивают влажные и/или сухие локальные или распространенные хрипы в легких

Заболевание *муковисцидоз* (кистозный фиброз) характеризуется тем, что 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. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, муковисцидоз (кистозный фиброз) давно перестал быть только педиатрической проблемой.

Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни у большинства больных.

Диагностика и лечение пациентов с муковисцидозом проводится мультидисциплинарной командой, включающей врача пульмонолога, диетолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, психолога, физиотерапевта.

Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач-физиотерапевт в специализированном центре муковисцидоза.



## Приложение Г1. Смеси для лечебного и дополнительного питания для больных МВ

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель	Применение, предназначение
<p>На основе цельных белков молока</p>	<p>Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ:            Пре-Нутрилак (Нутритек, Россия),            Пре-Нан (Нестле, Швейцария);            Пре-Нутрилон (Нутриция, Голландия),            Симилак Особая Забота (Эбботт, США),            Фрисо-Пре (Фрисленд, Голландия);</p> <p>Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия)</p> <p>Смеси для энтерального питания для детей старше 1 года: Нутриэн Юниор (Нутритек, Россия), Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, Нутрини Дринк (Нутриция, Голландия), Клинутрен Юниор, Ресурс Юниор, (Нестле, Швейцария), ПедиаШур (Эббот, США).</p> <p>Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, НутриэнИммун, НутриэнПульмо, Нутриэн Остео (Нутритек, Россия), Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум, Изосурс, Импакт Орал (Нестле, Швейцария), Нутризон, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия (Нутриция, Голландия), Изокал (Мид Джонсон, США), Эншур 2 (Эббот, США) и др.</p>	<p>Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию</p> <p>Заменитель грудного молока для детей старше 5-6 мес, получающих прикорм</p> <p>Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 6-10 лет, ночная гипералиментация</p> <p>Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация</p>

## Приложение Г2. Расшифровка примечаний

...<sup>ж</sup> – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...<sup>вк</sup> – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

... 7н – препараты из перечня 7 нозологий (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)